Die Reaktion der Äpfelsäure mit Chromotropsäure und 1,8-Dihydroxynaphthalin

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Loehr

aus Landshut/Bay.

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0057

Die Reaktion der Äpfelsäure mit Chromotropsäure und 1,8-Dihydroxynaphthalin

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Loehr

aus Landshut/Bay.

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Dozent Dr. F. Moll

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde im Januar 1969
unter Anleitung von Herrn Professor Dr.H.Auterhoff
am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
begonnen und im Juli 1970 abgeschlossen.

Für die wertvollen Anregungen und die freundliche
Unterstützung, die mir bei der Durchführung dieser
Arbeit zuteil wurden, danke ich

Herrn Professor Dr. H.Auterhoff

herzlich.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Problemstellung 1

I. Zur Kenntnis des 1,8-Dihydroxynaphthalins 8
1. Potentiometrische Titration 10
2. Infrarotspektroskopie 12
3. Kern-Resonanz-Spektroskopie 15
4. Oxidation von 1,8-Dihydroxynaphthalin . . . 16

II. Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure 22
1. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz III 25
2. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz IV 29
3. Isolierung von Substanz e 33

III. Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Maleinsäure und konz. Schwefelsäure 34

IV. Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Acetessigester und konz. Schwefelsäure 36
1. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz V 37
2. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz VI 40

V. Darstellung von Vergleichssubstanzen und deren Eigenschaften 44
1. Vergleich und Übersicht der UV-Spektren . . 47
2. Vergleich und Übersicht der IR-Spektren . . 50
3. Vergleich und Übersicht der NMR-Spektren . . 52

VI. Umsetzung von Chromotropsäure mit Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure 54
1. Isolierung und Aufklärung der Substanzen X und XI 54
2. Salzbildung der freien Sulfonsäuren mit Benzidin 61

Zusammenfassung 64

Beschreibung der Versuche 67

Einleitung und Problemstellung

Auf der Suche nach einem einfachen kolorimetrischen Verfahren zur Bestimmung von Äpfelsäure im Wein fand Rebelein [1], dass Äpfelsäure schon in Spuren mit Chromotropsäure und konz. Schwefelsäure eine zitronengelbe Färbung gibt. Andere im Wein vorkommende Säuren (Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure und Essigsäure) geben diese Reaktion nicht. Dazu wird die Mischung im siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen die Extinktion bei 420 nm gemessen. Die Reproduzierbarkeit hängt von der Schwefelsäurekonzentration ab. Dabei stört nicht, dass in Weinproben die zitronengelbe Farbe bisweilen durch eine blauviolette Farbe überdeckt wird, die immer dann auftritt, wenn entweder Äpfelsäure und Weinsäure, bzw. Weinsäure und Milchsäure gleichzeitig anwesend sind. Rebelein führte diese Erscheinung auf die bekannte Farbreaktion zwischen Chromotropsäure und Formaldehyd zurück, wobei letzterer aus Umsetzungsprodukten unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden könnte.

Ein ähnliches Verhalten der Äpfelsäure war bei zahlreichen Farbreaktionen beobachtet worden, bei welchen phenolische Substanzen zusammen mit konz. Schwefelsäure als Reagens benutzt wurden.
Mit ß-Naphthol [2] und konz. Schwefelsäure (Reagens für Weinsäure) auf dem Wasserbad erhitzt, gibt Äpfelsäure eine gelbe Färbung mit bläulicher Fluoreszenz. Diese Reaktion ist von Leininger [3] zu einer kolorimetrischen Bestimmung von Äpfel-

---

1) H. Rebelein, Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 60, 140 (1964)
2) E. Pinerna, Chem.News. 75, 61 (1897)
   E. Eegriwe, Z.analyt.Chem. 89, 121 (1932)
3) E. Leininger, S.Katz, Analytic.Chem. 21, 1375 (1949)

säure ausgearbeitet worden. Es wird dabei die Extinktion bei 365 nm gemessen.
Statt ß-Naphthol ist auch Pyrogallol [4] verwendet worden.
2,7-Dihydroxynaphthalin in konz. Schwefelsäure [5] (Reagens für Glykolsäure) gibt mit Äpfelsäure eine gelbe Färbung mit grüner Fluoreszenz.
Naphthoresorcin in konz. Schwefelsäure [6] (Reagens für Glycerinsäure) zeigt mit Äpfelsäure Gelbfärbung und blaue Fluoreszenz.
ß,ß'-Dinaphthol in konz. Schwefelsäure [7] (Reagens für Weinsäure) gibt mit Äpfelsäure eine grüne Färbung mit bräunlicher Fluoreszenz.
Celsi [8] erhitzte Äpfelsäure mit Orcin in konz. Schwefelsäure und erhielt in ammoniakalischem Milieu eine blaue Fluoreszenz. Acetessigester und Zitronensäure gaben diese Reaktion nicht.
Mit Resorcin in konz. Schwefelsäure [9] in der Hitze umgesetzt gibt Äpfelsäure im alkalischen Milieu, besonders im UV, eine intensiv hellblaue Fluoreszenz. Zitronensäure gibt unter diesen Bedingungen die gleiche Fluoreszenz.

Da man die Farbreaktionen der Äpfelsäure stets mit Phenolen und konz. Schwefelsäure als Kondensationsmittel durchführt, kann ein Reaktionsprinzip vermutet werden.

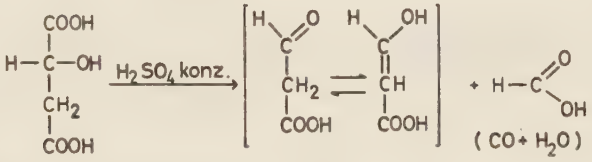
Diese Auffassung führt zu der als Pechmann-Kondensation bekannten Reaktion von ß-Ketocarbonsäuren bzw. deren Estern und Phenolen zu Cumarinderivaten unter dem Einfluss von

---

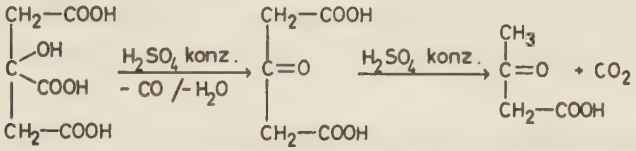
4) L. Ekkert, Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 66, 765 (1925)
5) E. Eegriwe, Z.analyt.Chem. 89, 121 (1932)
6) E. Eegriwe, Z.analyt.Chem. 95, 323 (1933)
7) wie 6)
8) A. Celsi, C. 97, II 2207 (1926)
9) F. Feigl, V.Anger, O.Frehden, Mikrochemie 17, 29 (1935)

wasserentziehenden Kondensationsmitteln (konz.Schwefelsäure, $ZnCl_2$, P_2O_5 u.a.).

v.Pechmann [10] erhielt durch Umsetzung von Phenolen mit Acetessigester in konz. Schwefelsäure in der Seitenkette substituierte Cumarine, durch Umsetzung mit Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure [11] in der Seitenkette nichtsubstituierte Cumarine.
Dabei reagiert die Äpfelsäure nicht als solche, sondern wird als α-Hydroxycarbonsäure in konz. Schwefelsäure in der Hitze unter Verlust von 1 Mol Ameisensäure in Formylessigsäure umgewandelt.



Formylessigsäure, die als solche nicht stabil ist, kann als ß-Oxocarbonsäure unter den gegebenen Bedingungen die Pechmann'sche Kondensation eingehen.
Zitronensäure wird unter den Bedingungen der Pechmann-Kondensation ähnlich abgebaut.

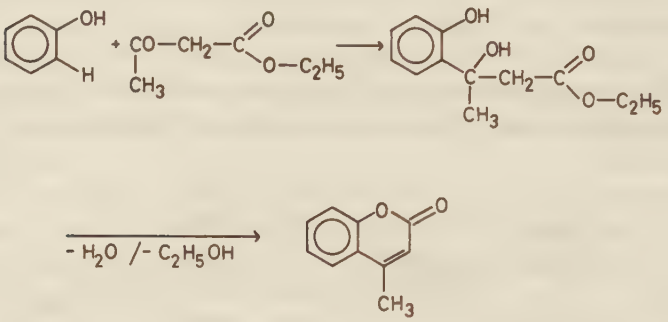


Dabei reagiert die Acetondicarbonsäure als ß-Ketosäure. Es kann aber auch zum Abbau zu Acetessigsäure kommen, die dann als solche reagiert.

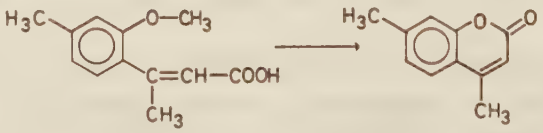
---

10) H.v.Pechmann und C.Duisberg, Chem.Ber. 16, 2119 (1883)
11) H.v.Pechmann, Chem.Ber. 17, 929 (1884)

v.Pechmann nahm als Mechanismus an, dass das aktive Wasserstoffatom in o-Stellung zur Hydroxylgruppe im Phenol mit der Carbonylgruppe des ß-Ketosäureesters zu einem Hydroxyester reagiert. Ringschluss sollte erfolgen unter Eliminierung von 1 Mol Wasser und 1 Mol Äthanol.



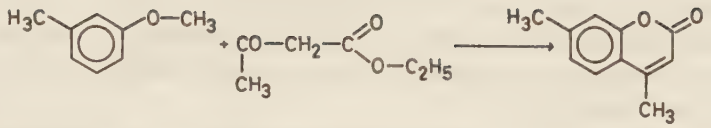
Robertson und Mitarbeiter [12] nehmen als Zwischenstufe Verbindungen von der Art der o-Hydroxyzimtsäureester an. Sie erhielten nämlich aus 2-Methoxy -ß-4-dimethylzimtsäure unter Pechmann-Bedingungen 4,7-Dimethylcumarin.



Dieselbe Verbindung erhielten sie bei der Umsetzung von m-Tolyl-methyläther mit Acetessigester.

---

12) A.Robertson, R.Waters, E.Jones, J.chem.Soc. (London) 1932, 1681



Simonis [13] verwendete als Kondensationsmittel Phosphorpentoxid und erhielt vorwiegend Derivate des Chromons, die mit den Cumarinen isomer sind. Als Zwischenstufe wurden dabei Derivate der ß-Phenoxyacrylsäure bzw. deren Ester [14] angenommen, die zum Chromon kondensieren könnten.

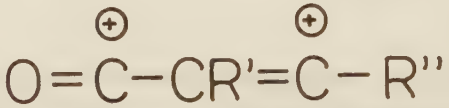
Dann [15] erhielt aus Phenoxyacrylsäureestern unter Pechmann-Bedingungen Cumarinderivate in hoher Ausbeute und auch unter Simonis-Bedingungen mit P_2O_5 erhielt er Cumarine.
So stellte Chakravarti [16] aus Acetessigester, Resorcin und P_2O_5 ß-Methylumbelliferon her und fand, dass Resorcin unabhängig vom Kondensationsmittel Cumarine liefert.
Andererseits erhält man auch unter Pechmann-Bedingungen zuweilen Chromone. Dey [17] erhielt bei der Umsetzung von ß-Naphthol mit Acetessigester neben einem Cumarinderivat auch ein Chromonderivat.

---

13) H. Simonis, Chem.Ber. 46, 2014 (1913), Chem.Ber. 47, 692 (1914), Chem.Ber. 47, 2229 (1914)
14) A. Robertson und Mitarbeiter, J.chem.Soc. (London) 1932, 1681
15) O. Dann und G. Illing, Liebigs Ann.Chem. 605, 158 (1957)
16) D. Chakravarti, C. II 1002 (1931)
17) Dey u. Laksminarayanan, J. Indian chem.Soc. 9, 149(1932)

Schliesslich hat Pillon [18] ß-Ketoester und Phenole ohne Katalysator durch Erhitzen auf 210-260° umgesetzt; er erhielt Cumarine und Chromone nebeneinander, gezeigt am Beispiel des Resorcins.
Dann und Mylius [19] setzten Fluorwasserstoff als Kondensationsmittel ein und erhielten ebenfalls Cumarine und Chromone nebeneinander.

Um diese Uneinheitlichkeit bei der Reaktion zwischen Phenolen und ß-Ketocarbonsäureestern mit sauren Katalysatoren zu erklären, nimmt Dann [20] als Zwischenprodukt ein doppeltes Komplexion zwischen Katalysator und ß-Ketosäure an, welches als doppeltes Carboniumion gleichzeitig alkylierend und acylierend auf Phenole wirkt, wobei meist die C-Alkylierung rascher erfolgt als die C-Acylierung.



C-Alkylierung gibt Cumarine, C-Acylierung Chromone.
Somit führt die Pechmann-Kondensation (mit Schwefelsäure) hauptsächlich, aber nicht ausschliesslich zu Cumarinen, die Simonis-Kondensation (mit P_2O_5) hauptsächlich zu Chromonen.

Auf das Reaktionsergebnis hat ferner die Struktur des Phenols Einfluss. Das Proton in o-Stellung zur Hydroxylgruppe muss aktiviert sein. So haben elektronenspendende Substituenten in m-Stellung zur Hydroxylgruppe einen fördernden Einfluss auf die Reaktion (z.B. -OH,-OCH_3,-NH_2 u.a.), elektronenziehende Gruppen in m-Stellung zur Hydroxylgruppe (z.B. -NO_2,-CHO,-COOH u.a.) hemmen oder verhindern die Reaktion [21].

---

18) D. Pillon, Bull.Soc.chim.France 19, 324 (1952)
19) O. Dann und G. Mylius, Liebigs Ann.Chem. 587, 1 (1954)
20) O. Dann und G. Illing, Liebigs Ann.Chem. 605, 158 (1957)
21) Org.Reactions VII 1 (1953)

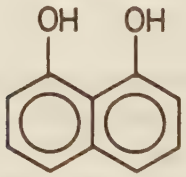
Der Einfluss einer Sulfonsäuregruppe im Phenol scheint noch nicht näher untersucht zu sein. In der Literatur finden sich keine Angaben über solche Umsetzungsprodukte.

Während die weit grösste Zahl der Umsetzungen mit ß-Ketocarbonsäurederivaten und verschiedenen Phenolen und Kondensationsmitteln versucht wurde, ist Äpfelsäure seltener eingesetzt worden, wohl aus dem Grunde, dass sie mit wenigen Phenolen reagiert oder aber mit sehr geringen Ausbeuten oder Harzbildung. Ausserdem reagiert Äpfelsäure nur in Gegenwart von konz. Schwefelsäure, nicht in Gegenwart anderer Katalysatoren.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob es sich bei der Reaktion zwischen Chromotropsäure als Phenol und der Äpfelsäure in Gegenwart von konz. Schwefelsäure ebenfalls um eine Pechmann-Kondensation handelt.

I. Zur Kenntnis des 1,8-Dihydroxynaphthalins.

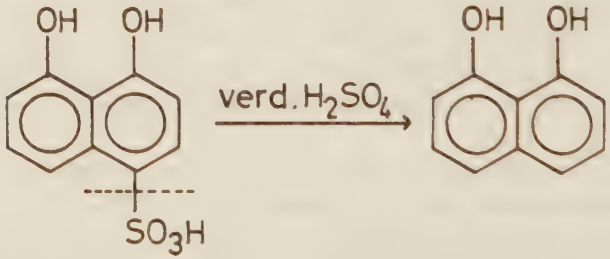
Da zu erwarten war, dass ein mögliches Reaktionsprodukt der Chromotropsäure wegen seiner relativ guten Wasserlöslichkeit schlecht zu isolieren ist, wurde die Umsetzung mit Äpfelsäure unter Pechmann-Bedingungen zuerst an 1,8-Dihydroxynaphthalin +) versucht, welches sich von der Chromotropsäure nur durch das Fehlen der beiden Sulfonsäuregruppen unterscheidet, also die gleiche Stellung der Hydroxylgruppen hat.



Schmp.138-140° (Zers.)

1,8-Dihydroxynaphthalin (I)

Die Synthese von Substanz I wurde in Anlehnung an Heller und Kretschmann [22] durch Erhitzen von 1,8-DHN-4-sulfonsäure mit verdünnter Schwefelsäure im Autoklaven durchgeführt.



Ein Versuch, die Substanz durch Diazotierung von 1,8-Diaminonaphthalin und anschliessendes Verkochen zum Phenol zu erhalten, brachte keinen Erfolg. Ein ätherischer Auszug des Reaktionsproduktes zeigte im DC kein 1,8-DHN an.

+) im weiteren als 1,8-DHN abgekürzt.

22) G. Heller und H. Kretschmann, Chem.Ber. 54, 1098 (1921)

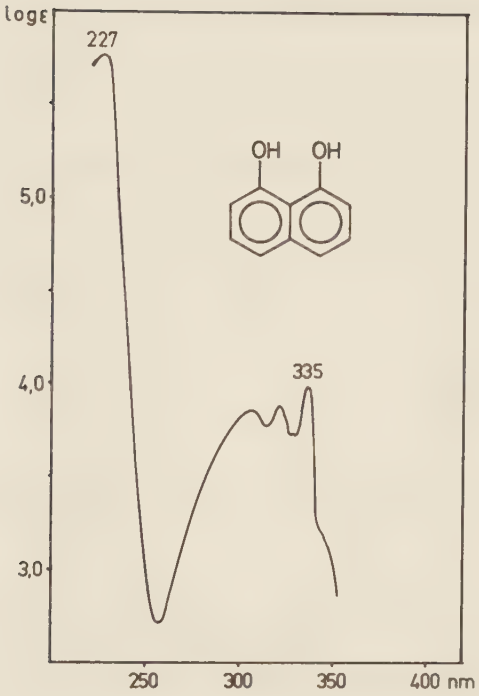


Abb. 1: UV-Spektrum von 1,8-DHN (Methanol)

Das Interesse galt vor allem den Hydroxylgruppen in peri-Stellung +) im Hinblick auf ihre Reaktionsfähigkeit und damit der Frage, in wieweit sich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den Hydroxylen ausbildet.

+) Die 1,8-Stellung im Naphthalingerüst wird auch als peri-Stellung bezeichnet.

1. Potentiometrische Titration

Die Substanz wurde in Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 0,1 n KOH titriert, um die Dissoziationskonstante zu bestimmen.

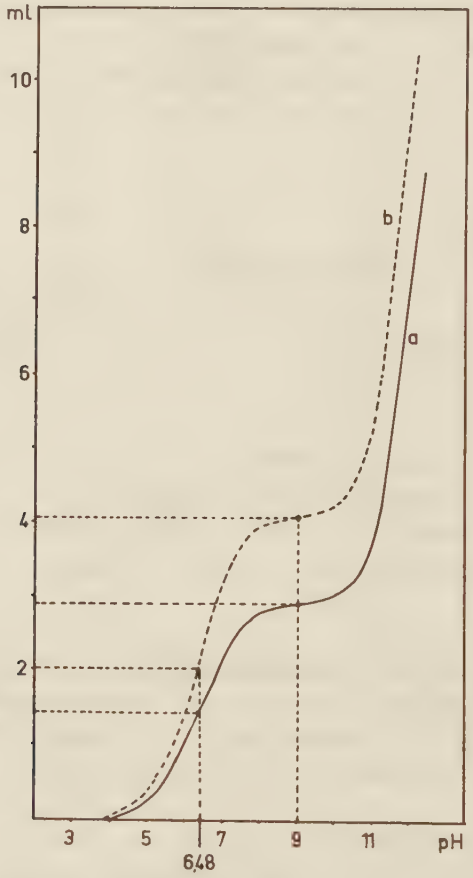
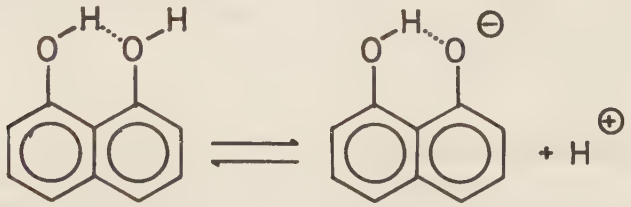


Abb. 2: Verlauf der Potentialkurven
a. Einwaage 47 mg
b. Einwaage 65 mg

Es wurden die pK-Werte 6,48 und >12,0 gefunden.

Dabei wird nur eine Hydroxylgruppe erfasst, die zweite Hydroxylgruppe auch nicht bei Zugabe eines weiteren Äquivalents Lauge.
Der im Vergleich zu α-Naphthol (pK-Wert 9,84 bei 20°) [23] sehr viel kleinere pK-Wert und die Erfassbarkeit nur einer Hydroxylgruppe stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Zollinger und Büchler [24] an 1,8-DHN-sulfonsäuren.
Die grössere Acidität einer Hydroxylgruppe im peri-DHN beruht demnach auf der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke. (vgl. auch IR-Spektrum S.14)



Die Stabilität wird mit der Ausbildung eines 6-gliedrigen Chelatringes begründet, der zudem in der Ebene des Moleküls liegt. Die grosse Stabilität des Monoanions bewirkt, dass das zweite Proton nicht abgespalten wird. Nach Schwarzenbach [24] hat Chromotropsäure einen pK_4-Wert von ca. 15,8.
Die Differenz der pK-Werte der beiden Hydroxylgruppen ist also auffallend gross, d.h. eine Gruppe wird in ihrer Acidität verstärkt, die andere stark vermindert.
Die grössere Acidität eines Hydroxyls in den peri-DHN-sulfonsäuren ist nach Zollinger [25] auf den Dipoleffekt zurückzuführen, den die Sulfonsäuregruppen bewirken. Dies zeigen die Werte der Tabelle:

---

23) K. Lauer, Chem.Ber. 70, 1289 (1937)
24) Hch. Zollinger und W. Büchler, Helv.chim.Acta 34, 591 (1951)
25) Hch. Zollinger u. W. Büchler, Helv.chim.Acta 33,2002(1950)

	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4
α-Naphthol [23]	9,8			
2,8-DHN-6-sulfonsäure [24]		8,6	10,2	
1,8-DHN [26]	6,7	>11,0		
1,8-DHN-4-sulfonsäure [24]		5,3	>12,7	
Chromotropsäure [24]			5,5	>12,7

Tab. 1: pK-Werte der Hydroxylgruppen in H_2O bei 20^o

Aus der Tabelle ist ein deutlicher Sprung in der Acidität der Hydroxyle in peri-Stellung gegenüber den Hydroxylen in anderer Stellung ersichtlich.

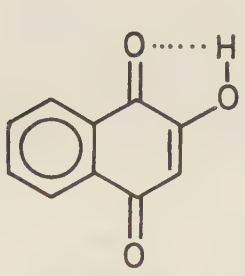
2. Infrarotspektroskopie

Die freie OH-Valenzschwingung bei Phenolen hat normalerweise den engen Absorptionsbereich zwischen 3590 und 3616 cm^{-1}. Beteiligt sich eine Hydroxylgruppe an einer Wasserstoffbrückenbindung, so wird der Absorptionsbereich nach längeren Wellen verschoben. Dabei ist die Frequenzverschiebung ein unmittelbares Mass für die Stärke der Wasserstoffbindung. Auch die Breite der Absorptionsbande lässt eine Aussage darüber zu, ob es sich um intermolekulare Assoziationen oder um eine intramolekulare Brückenbindung handelt. Besonders kurze und starke Wasserstoffbrücken bewirken, dass die Absorptionsbande derart verschoben, verbreitert und in ihrer Extinktion verringert wird, dass sie nicht mehr erkannt werden kann.

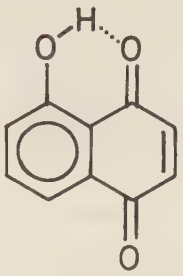
---

26) H. Musso und H.B. Matthies, Chem.Ber. 94, 356 (1961)

Musso [27] hat die IR-Spektren von 2-Hydroxynaphthochinon -(1,4) A und 5-Hydroxynaphthochinon -(1,4) B (Juglon) beschrieben.



A



B

Vergleicht man die Absorptionsbanden der Hydroxyle, so zeigt sich, dass die peri-ständige Hydroxylgruppe im Juglon eine stärkere Wasserstoffbrücke bildet (Absorption bei 3100 cm^{-1}), als in 2-Hydroxynaphthochinon-(1,4) (Absorption bei 3414cm^{-1}). Hoyer [28] stellt für 1,8-DHN in verdünnter Lösung (CCl_4) zwei scharfe Banden bei 3610 und 3484 cm^{-1} fest, welche von einer breiten Absorptionsbande überlagert zu sein scheinen. Die Bande bei 3610 cm^{-1} entspricht der freien OH-Valenzschwingung, sodass der Beweis erbracht ist, dass eine der beiden Hydroxylgruppen an einer intramolekularen Brücke beteiligt ist und bei 3484 cm^{-1} absorbiert. Die vergleichsweise geringe Verschiebung von 126 cm^{-1} würde auf eine nicht sehr starke Brücke deuten, die allerdings stärker ist als die entsprechende Brücke in 2,3-DHN (Absorptionsbanden bei 3610 und 3585 cm^{-1}).
Der Grund dafür könnte sein, dass bei der letzteren Verbindung nur ein 5-gliedriger Ring, bei 1,8-DHN jedoch ein 6-gliedriger Ring ausgebildet wird. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der pK-Wert-Bestimmung.

---

27) H. Musso und J. Seeger, Chem.Ber. 93, 796 (1960)
28) H. Hoyer, Chem.Ber. 86, 507 (1953)

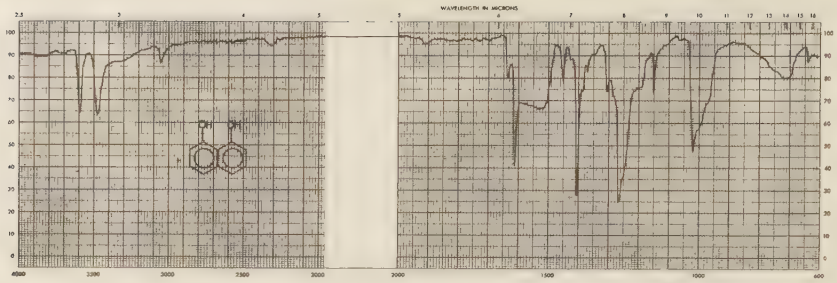


Abb. 3: IR-Spektrum (CCl_4) von 1,8-DHN (I).

Es wurden Banden bei 3600 und 3478 cm^{-1} gefunden.

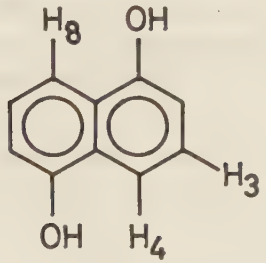
Das Vorhandensein einer nicht allzustarken Brücke im 1,8-DHN steht aber nicht im Gegensatz zu der Feststellung, dass das zweite Proton sehr schwer abdissoziiert, da es im Monoanion durch eine feste Wasserstoffbrücke gebunden ist. Die feste Bindung kann sich ausbilden, weil das Monoanion durch Mesomerie stabilisiert ist. Die gleiche Tatsache bewirkt, dass die Hydroxylbanden im Juglon (3100 cm^{-1}) oder in o-Nitrophenol (3225 cm^{-1}) wesentlich weiter verschoben sind, was eine grössere Bindungsfestigkeit der ausgebildeten Wasserstoffbrücken bedeutet.
Die Untersuchungen zeigen somit, dass die peri-Stellung die Ausbildung einer stärkeren Wasserstoffbrücke zulässt, als bei einer vergleichbaren Verbindung mit ortho-Stellung der Substituenten.
Die Verstärkung der Wasserstoffbrücke im Monoanion spektroskopisch nachzuweisen, stösst auf Schwierigkeiten. Musso [29] hat Kaliumsalze von Hydroxysäuren untersucht. Wegen der Schwerlöslichkeit in org. Lösungsmitteln müssen die Spektren in KBr aufgenommen werden. Die Banden sind meist so stark verbreitert, dass eine Aussage in vielen Fällen nicht mehr möglich ist.

---

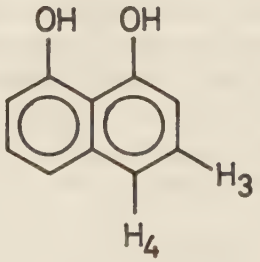
29) H. Musso, Chem.Ber. 88, 1915 (1955)

3. Kern-Resonanz-Spektroskopie

Für 1,8-DHN wurde in $(CD_3)_2SO$ ein breites Signal bei-0,85 ppm (τ) gefunden, was typisch ist für assoziierte Hydroxylgruppen. Die Absorption konnte durch Schütteln mit D_2O gelöscht werden. (s.a. Tab.4).
Dabei ist die paramagnetische Verschiebung der Hydroxylprotonenabsorption ein direktes Mass für die Stärke der Assoziation. Sterische und mesomere Effekte spielen auch hier eine Rolle in der Festigkeit der Brücke.
Dudek [30] untersuchte Naphthalinderivate im Hinblick auf die Hydroxylabsorption bei Brückenbildung und die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen auf Grund ihrer verschiedenen Stellung im Molekül.
Bei 1- bzw. 5-Substitution bemerkte er eine deutlich verminderte Abschirmung des 8- bzw. 4-Protons. So ist das 4-Proton bei 1,5-DHN um 0,5 ppm paramagnetisch gegenüber dem 3-Proton verschoben, während sie beim 1,8-DHN nur 0,03 ppm auseinander liegen.



1,5-DHN



1,8-DHN

Eine Sauerstoffunktion in peri-Stellung zu einem Proton bewirkt also eine deutlich verminderte Abschirmung dieses Protons. An anderer Stelle des Moleküls ist dies in gleichem Masse nicht der Fall.

---

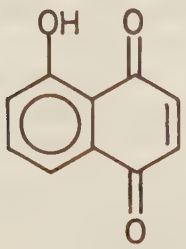
30) O. Dudek, Spectrochim.Acta 19, 691 (1963)

Für 1,8-DHN ist gefunden worden, dass im neutralen Molekül eine Hydroxylgruppe an einer intramolekularen Wasserstoffbrücke beteiligt ist, die sich beim Übergang zum Monoanion deutlich verstärkt.

4. Oxidation von 1,8-DHN

Es wurde eine Reihe in der Phenol-Oxidation [31] üblicher Oxidationsmittel zur Anwendung gebracht und das Ergebnis dünnschichtchromatographisch ausgewertet.
Einen ersten Hinweis auf ein mögliches Oxidationsprodukt gab Erdmann [32], indem er für 1,8-DHN als Identitätsreaktion die Umsetzung mit Kaliumdichromat und konz. Schwefelsäure einführte. Dabei sollte Juglon entstehen.

Um diese Reaktion nachzuprüfen, wurde 1,8-DHN in Anlehnung an Bernthsen und Semper [33] mit einem Chromsäuregemisch oxidiert. Das Reaktionsprodukt wurde aus der sauren Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Man erhielt nach dem Abdampfen des Äthers geringe Mengen einer orangeroten Verbindung, welche als 5-Hydroxynaphthochinon -(1,4) (=Juglon) identifiziert werden konnte.



Schmp. 150°
Juglon (II)

---

31) H. Musso, Angw.Chem. 75, 965 (1963)
32) H. Erdmann, Liebigs Ann.Chem. 247, 357 (1888)
33) A. Bernthsen und A. Semper, Chem.Ber. 20, 934 (1887)

Die Substanz gab folgende Farbreaktionen : Mit verd. Alkali und Ammoniak Purpurrotfärbung, mit konz. Schwefelsäure Rotfärbung und mit äthanol. $FeCl_3$-Lösung Rotfärbung.

Das IR-Spektrum von Substanz II ist identisch mit dem einer authentischen Vergleichssubstanz.

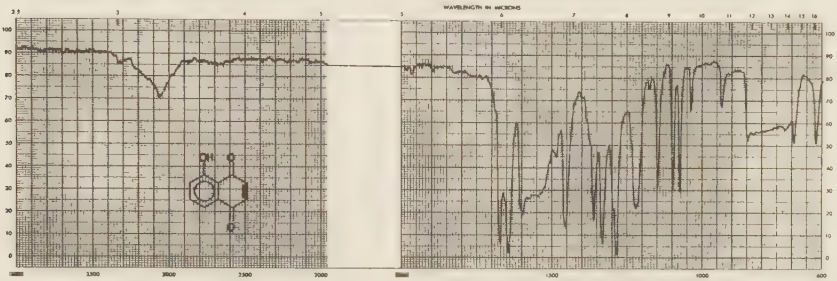


Abb. 4 : IR-Spektrum (CCl_4) von Juglon (II)

Die Verschiebung der OH-Valenzschwingung um 540 cm^{-1} nach 3060 cm^{-1} beweist eine sehr starke Wasserstoffbrücke (s.a.S.13). Es wurden zwei Carbonylbanden gefunden (bei p-Chinonen die Regel), wobei die Bande bei 1672 cm^{-1} der freien Carbonylgruppe, die Bande bei 1643 cm^{-1} der Carbonylgruppe zuzuordnen ist, die an der Wasserstoffbrückenbindung in peri-Stellung beteiligt ist (s.a.NMR-Spektren-Übers.S.52).

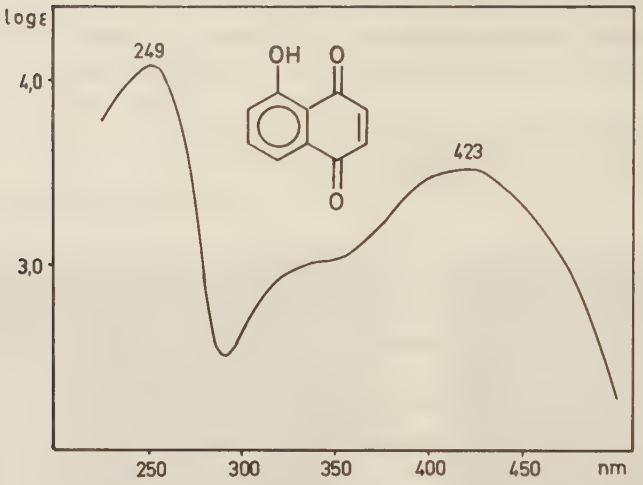


Abb. 5 : UV-Spektrum von Substanz II (Methanol) s.a. [34]

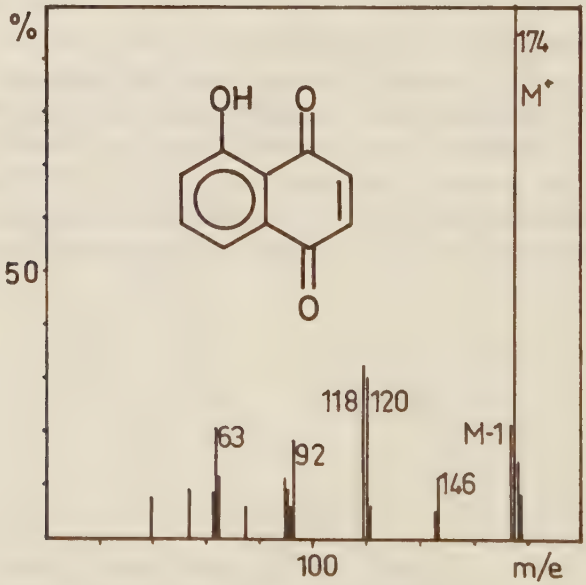


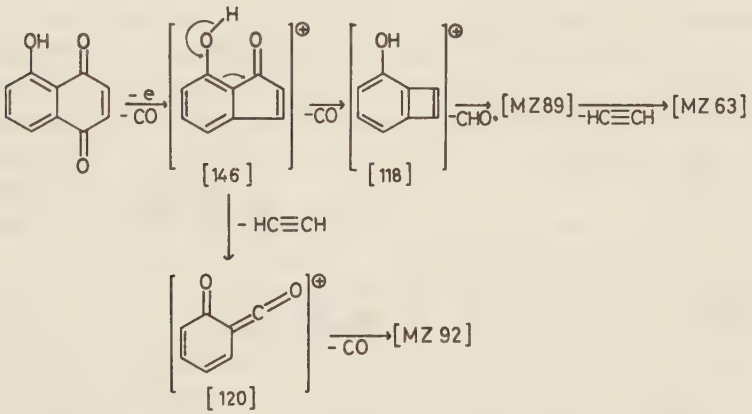
Abb. 6 : Massenspektrum von Substanz II

---

34) R. Luckner, Arzneimittelstandardisier. 17 II, 41 (1969)

Das Massenspektrum von Substanz II beweist ebenfalls die Struktur. Der Molekülpeak ist zugleich Basispeak. Ein für kondensierte Aromaten typischer M-1 Peak (14%). Ein Peak bei 146 (M-CO) (11%) und ein noch stärkerer Peak bei 118 (M-2 CO) (32%) beweisen den leichten Zerfall unter Abgabe von bevorzugt 2 Molekülen Kohlenmonoxid.

Die Bruchstückbildung könnte folgendermassen formuliert werden :



Willstätter [35] hatte dieselbe Oxidation mit 1,5-DHN durchgeführt und eine wesentlich höhere Ausbeute an Juglon erhalten. Dieses Ergebnis veranlasste ihn zu der Behauptung, die Angabe von Erdmann [32] sei irrtümlich, 1,8-DHN gäbe bei der Oxidation mit Chromsäure kein Juglon. Er führt diese Aussage auf die falsche Interpretation der Arbeiten von Friedländer und Silberstern [36] zurück, die aus 1,8-DHN als Ausgangsprodukt über ein 4-Monoazoderivat, dessen Reduktion zu 1,8-Dihydroxy-4-aminonaphthalin und Oxidation dieser Verbindung Juglon erhalten hatten.
Die Nachweisreaktion auf 1,8-DHN ist aber von Erdmann nach unseren Versuchen richtig gedeutet worden. Beachtenswert ist

---

35) R. Willstätter und S. Wheeler, Chem.Ber.47, 2796 (1914)
36) P. Friedländer u. S. Silberstern, Mh.Chem. 23, 513(1902)

dabei die äusserst geringe Ausbeute an Juglon, die auch durch Variation der Bedingungen nicht erhöht werden konnte. Willstätter und Wheeler [35] hatten Juglon aus 1,5-DHN auch mittels Oxidation mit Bleidioxid in Benzol erhalten. Bei der Oxidation von 1,8-DHN mit Bleidioxid in Benzol haben wir kein Juglon erhalten.

Abb. 7 gibt Aufschluss über die durchgeführten Oxidationen. 1,8-DHN wurde in schwefelsaurem und alkalischem Milieu und mit Bleidioxid in unpolaren Lösungsmitteln oxidiert. Die Reaktionsprodukte wurden in acetoniger Lösung chromatographiert.

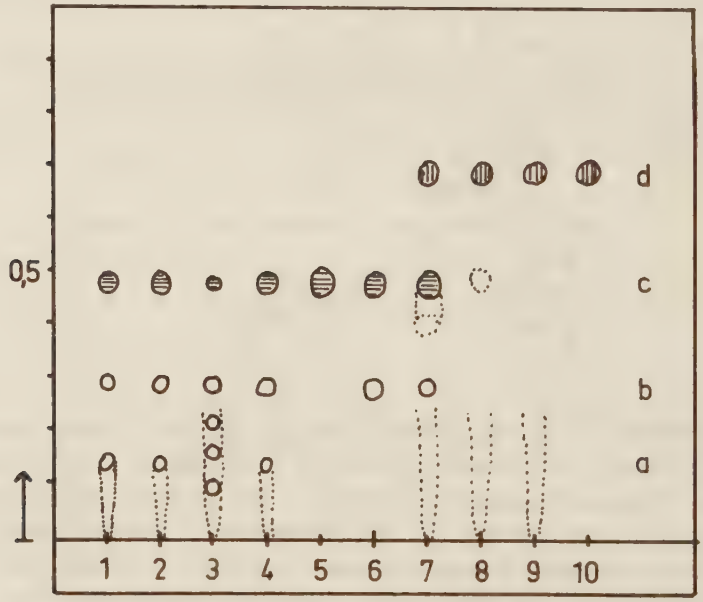


Abb. 7 : Schemat.DC von 1,8-DHN und dessen Oxidationsprodukten mit Fliessmittel A und Polyamid 11 HF 254 "Merck" als Adsorbens.

1 = Oxid. mit $FeCl_3$ in saur.Milieu 2 = Oxid.mit $K_3[Fe(CN)_6]$ in alk. Milieu 3 = Bromwasser (sauer) 4 = PbO_2 (in Benzol)
5 = 1,8-DHN(I) 6 = in 1 n KOH/Luft 7 = $KMnO_4$ (sauer)
8 = PbO_2(sauer)9 = $K_2Cr_2O_7$ (sauer) 10 = Juglon (II)

Sprühmittel : methanol. Lösung von Echtblausalz BB.

Dem Chromatogramm kann man folgendes entnehmen : Fleck a und b sind im UV-Licht sichtbar und lassen sich mit Echtblausalz BB anfärben. Fleck c ist Ausgangssubstanz, Fleck d Juglon. Eine Untersuchung der Oxidationsprodukte mit $K_3[Fe(CN)_6]$ im alkal.Milieu in Abhängigkeit von der Oxidationszeit zeigte, dass Fleck b schon nach 5 Min. auftrat, nach einer Std. aber im Verhältnis zur Ausgangssubstanz immer noch nicht grösser war. Die Verlängerung der Oxidationszeit bringt also keine bessere Ausbeute an Oxidationsprodukten. Die Mengen an a und b waren so gering, dass es nicht gelang, die Substanzen zu identifizieren. Auf Grund der Anfärbbarkeit (blau) mit Echtblausalz BB muss es sich bei Fleck a und b um phenolische Substanzen handeln, eventuell um Polymere des 1,8-DHN. Diese könnten sich nach Musso [31] über Radikale durch C- bzw. O-Verknüpfung bilden.

Bei der Oxidation mit Dichromat, Permanganat und Bleidioxid in saurem Milieu verläuft die Oxidation anders, es bildet sich wenig Juglon neben einem hohen Anteil polymerer Stoffe. Fleck d ist schwach gelb gefärbt und lässt sich mit Echtblausalz BB nicht anfärben. Bei der Oxidation mit Bromwasser entstehen bromierte Nebenprodukte. Den Hauptanteil des Reaktionsproduktes machen nichtätherlösliche Stoffe aus. Wird der Rückstand jeweils zuerst mit Wasser, Äthanol und schliesslich Äther ausgekocht und getrocknet, so resultiert ein fast schwarzes, amorphes Pulver mit nicht bestimmbarem Schmelzpunkt; es ist unlöslich auch in konz. Säuren oder Laugen. Die Elementaranalyse ergibt je nach der Länge der Reaktionszeit sinkende C-Werte. Es dürfte sich demnach um hochpolymere, sauerstoffhaltige Stoffe handeln, die nicht näher charakterisiert wurden.

II. Umsetzung von 1,8-DHN mit Äpfelsäure und konz.Schwefelsäure

Äquimolare Mengen an 1,8-DHN und Äpfelsäure wurden in der 5-10 fachen Menge konz. Schwefelsäure gelöst und unter kräftigem Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktion setzte unter starkem Schäumen ein, und war nach 20-30 Min. beendet. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung in eiskaltes Wasser gegossen. Von dem braunroten-dunklen und teilweise viskösen Niederschlag wurde abgenutscht. Das dunkel gefärbte Filtrat wurde mehrere Male mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt und der Niederschlag mit Chloroform ausgekocht. Die vereinigten, gelb-roten Lösungen wurden im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende braun-gelbe Pulver wurde dünnschichtchromatographisch untersucht.

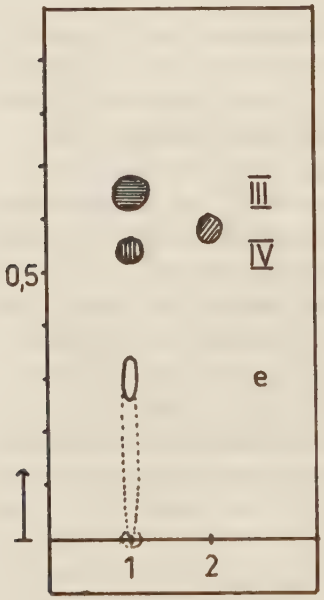


Abb.8 :
Schemat.DC von 1,8-DHN und den Reaktionsprodukten mit Fliessmittel B und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens.
Sprühmittel : methanol.Lösung von Echtblausalz BB, mit methanolischer KOH nachgesprüht.

1 = $CHCl_3$/Isoprop.-Auszug
2 = 1,8-DHN (I)

Die Flecke III und IV sind schwach gelb gefärbt. Im UV-Licht ist Fleck III schmutzig-blau, Fleck IV leuchtend hellblau und Fleck e leuchtend gelb gefärbt. Mit Echtblausalz BB färbt sich III rot, das bald in braun übergeht, IV färbt sich allmählich rot, Fleck e ist nicht anfärbbar.
III ist danach phenolische Substanz. IV färbt sich nach dem Besprühen mit Echtblausalz BB und Lauge allmählich an, es könnte also ein Phenol zurückgebildet werden. Fleck e hat keinen phenolischen Charakter.
Die Ausgangssubstanz 1,8-DHN ist im Reaktionsprodukt nicht mehr enthalten.

Über eine etwaige Farbreaktion zwischen 1,8-DHN und Äpfelsäure beim Erhitzen in konz. Schwefelsäure lässt sich nach diesem Versuch nichts aussagen, da sich 1,8-DHN allein schon mit rot-gelber Farbe in konz. Schwefelsäure löst, und ausserdem die Reaktionslösung sehr rasch dunkel wird.

Bei der Pechmann-Synthese mit Äpfelsäure wurde teilweise mit höherer Temperatur gearbeitet. Deshalb wurde auch von uns die Reaktion bei 120° und bei 150° durchgeführt. Um Verluste durch Sulfonierung zu vermeiden, wurde die Reaktion mit 75% iger Schwefelsäure versucht. Dabei löste sich die Substanz nicht völlig. Ansonsten wurde analog der Umsetzung bei 100° gearbeitet. Die Ergebnisse wurden dünnschichtchromatographisch ausgewertet.

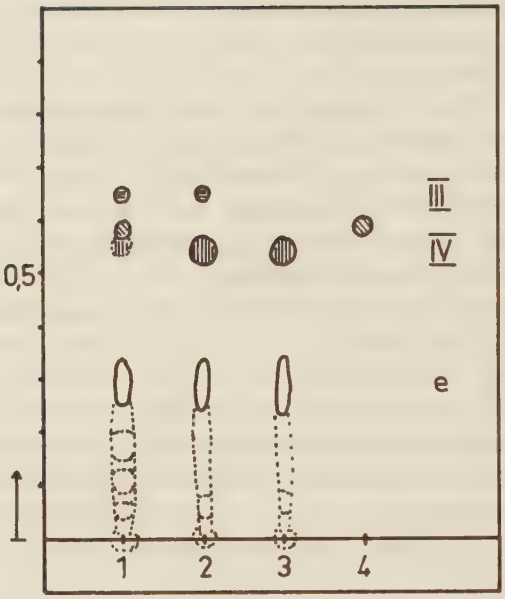


Abb. 9 : Schemat. DC von 1,8-DHN und den Reaktionsprodukten unter verschiedenen Bedingungen mit Fliessmittel B und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens. Die Platte wurde unter UV betrachtet und mit einer methanol. Lösung von Echtblausalz BB besprüht (mit Lauge wurde nachgesprüht).

1 = Umsetzung bei 120-150° mit 75% iger H_2SO_4 (30 Min.)
2 = Umsetzung bei 120° mit konz. H_2SO_4 (30 Min.)
3 = Umsetzung bei 150° mit konz. H_2SO_4 (30 Min.)
4 = 1,8-DHN (I)

Das Chromatogramm zeigt, dass bei der Umsetzung mit 75% iger Schwefelsäure 1,8-DHN teilweise wiedergefunden wird. Mit steigender Temperatur entsteht weniger von Substanz III, zugunsten der Substanz IV, von der sich mehr bildet. Andererseits ist aber bei höherer Temperatur die absolute Ausbeute geringer und es bleibt viel Substanz in dunkler, teerartiger und unlöslicher Form zurück.

Zur Isolierung der drei Hauptprodukte wurde das Stoffgemisch, welches bei der Umsetzung mit konz. Schwefelsäure bei 100° gewonnen worden war, auf einer Kieselgelsäule getrennt. III wurde mit Chloroform, IV mit Chloroform/Methanol und zuletzt e mit Chloroform/Methanol eluiert.

1. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz III

Mit Chloroform konnte Substanz III selektiv aus der Säule eluiert werden, die anderen Substanzen verblieben auf der Säule.
Das Eluat wurde eingedampft und der gelbe Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Man erhielt kleine, zitronengelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 160-162°.
Sie lösen sich nicht im Wasser, relativ schwer in üblichen org. Lösungsmitteln, aber leicht in methanol. KOH unter gelb-oranger Färbung.
Wegen der positiven Reaktion mit Echtblausalz BB wurde ein Phenol vermutet. Es könnte sich folglich um das Produkt handeln, welches sich bei der Umsetzung von einem Mol 1,8-DHN und einem Mol Äpfelsäure (bzw. Formylessigsäure) bildet, indem nur eine der beiden Hydroxylgruppen reagiert. Dies stände in Einklang mit der Tatsache, dass Resorcin und andere Polyhydroxyphenole nicht gleichzeitig mit 2 Molen Äpfelsäure reagieren, obwohl Resorcin sehr reaktiv ist.

Das IR-Spektrum von III zeigt bei 3500 cm^{-1} eine deutliche Bande, welche einer OH-Gruppe zuzuordnen ist. Die Verschiebung um 100 cm^{-1} deutet auf eine mässig starke Wasserstoffbrückenbindung hin. Das Spektrum zeigt bei 1735 cm^{-1} eine sehr intensive Bande. Sie kann als Carbonylbande eines α,ß-ungesättigten ſ-Lactons gedeutet werden, das zusätzlich die Gruppierung -CO-O-C=C- enthält. Die Konjugation in α,ß-Stellung erniedrigt die Frequenz der Carbonylgruppe, die letztere Gruppierung erhöht die Frequenz deutlich, wodurch die relativ hohe Frequenz des Carbonyls erklärt wird.
Die C-O-Valenzschwingung des Lactons könnte den Banden um

1100 cm^{-1} zuzuordnen sein. Die C=C Valenzschwingung des δ-Lactonrings von den oberen Aromatenbanden zu unterscheiden, ist nicht möglich, da die C=C Valenzschwingung durch Konjugation erniedrigt wird, die Aromatenbanden bei Naphthalinderivaten in denselben Bereich hineinreichen. (zwischen 1600 und 1640 cm^{-1}) Auch ein Vergleich der Spektren von 1,8-DHN, α-Naphthol und Cumarin ermöglicht die Entscheidung nicht. Möglicherweise sind die Banden gegenseitig überlagert. Jedoch dürfte die höchstfrequente Schwingung (1630-1640 cm^{-1}) eine Naphthalinbande sein, da sie im Cumarin fehlt. Insgesamt lassen sich die Banden in diesem Bereich aber der angegebenen Struktur zuordnen.

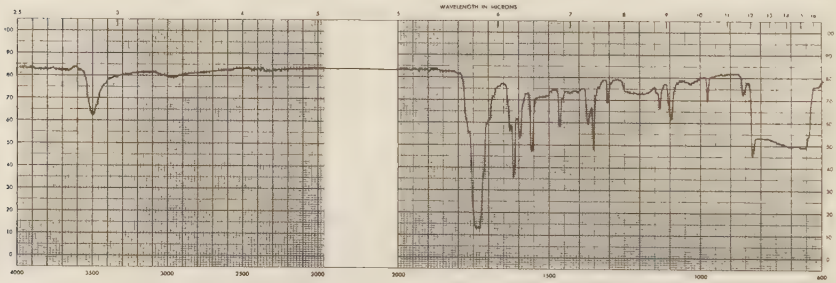
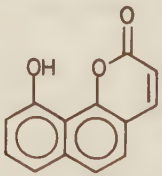


Abb. 10 : IR-Spektrum ($CHCl_3$) von Substanz III

Daraus ergibt sich für Substanz III folgende Struktur :



Das Massenspektrum (s.Abb.11) trägt wesentlich zur Aufklärung der Struktur von Substanz III bei. Der Molekülpeak ist Basispeak. Das Spektrum enthält einen starken Peak (95%) bei 184 = M-CO. Zusätzlich lässt sich ein metastabiles Ion im Spektrum bei m^+= 160 für den Übergang 212→184 nachweisen. Folglich wird die Carbonylgruppe im Lactonring sehr leicht als neutrales Kohlenmonoxid abgespalten. Die näch-

sten, aber wesentlich schwächeren Peaks entstehen durch weitere Abspaltung von Bruchstücken der Massenzahl 28 und 29 (CHO•).

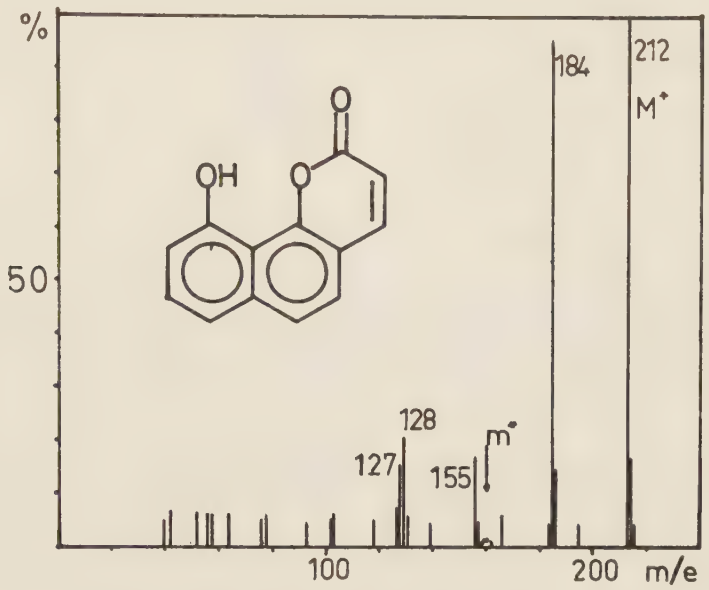
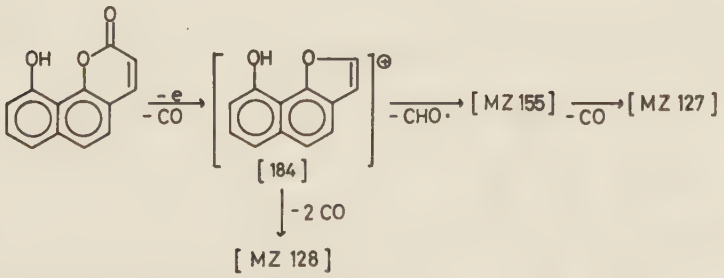


Abb. 11 : Massenspektrum von Substanz III

Folgendes Schema zeigt die Möglichkeit der Bruchstückbildung:



Weiter wurde das NMR-Spektrum aufgenommen.

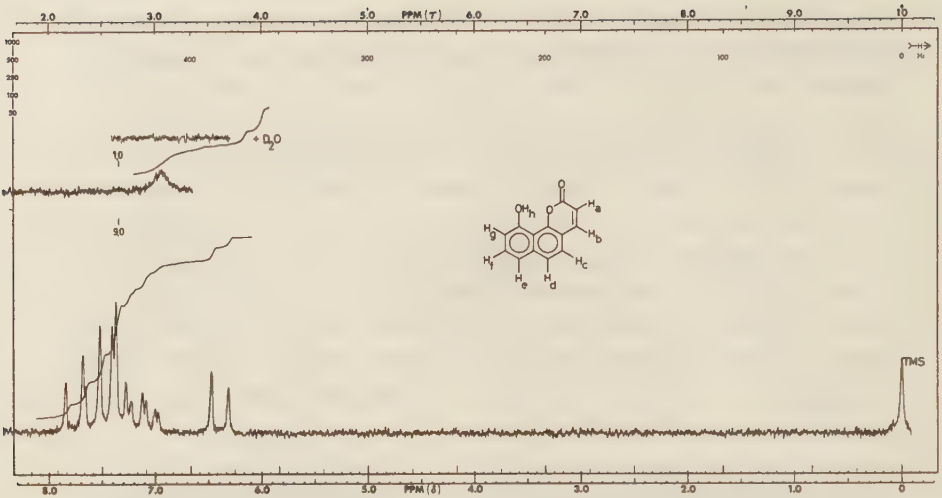
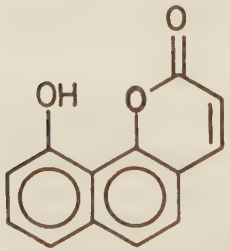


Abb. 12 : NMR-Spektrum von Substanz III ($CDCl_3$)

Die Integration beweist die Anwesenheit von 8 Protonen. Die Signale für H_a und H_b als olefinische Protonen, die miteinander koppeln (Kopplungskonst. 9,5 Hz) sind eindeutig zuzuordnen. Sie liegen bei 3,61 und 2,25 ppm (τ) ($CDCl_3$). Dabei erscheint H_b bei tieferem Feld, da es ß-ständig zu einer α,β-ungesättigten Carbonylgruppe steht. Die aromatischen Protonen liegen dazwischen. Das Proton der OH-Gruppe von III gibt ein breites Signal bei 1,4 ppm (τ).

Alle Untersuchungen bestätigen für Substanz III die Struktur eines 14-Hydroxy-7,8-benzocumarins.



14-Hydroxy-7,8-benzocumarin (III)

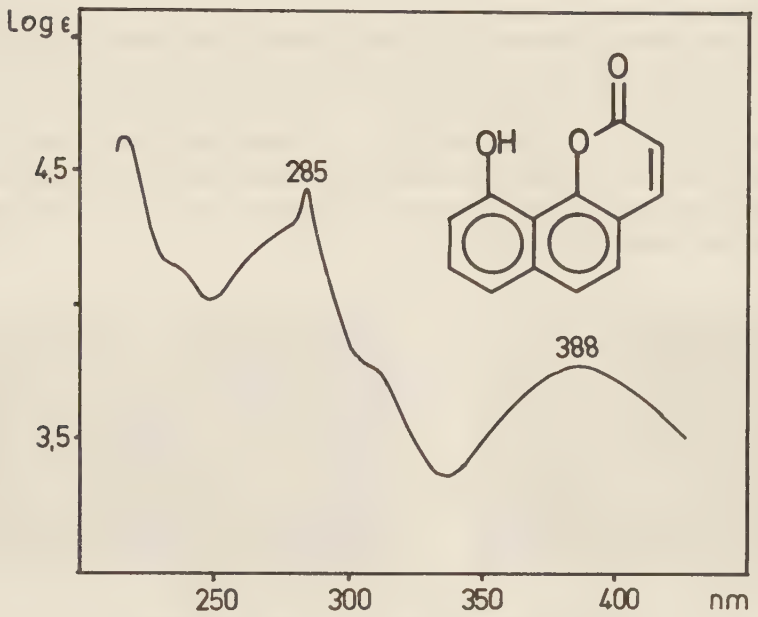


Abb. 13 : UV-Spektrum von Substanz III (Methanol)

2. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz IV

Nach Abtrennung von Substanz III wurde die Kieselgelsäule zunächst mit Chloroform/Methanol (95:5) und dann mit Chloroform/Methanol (90:10) weitereluiert. Mit diesem Gemisch konnte Substanz IV herausgelöst werden. Das Eluat wurde eingedampft und der gelb-grüne Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Man erhielt blassgelbe bis grüngelbe Kristallnadeln mit dem Schmelzpunkt 272-276° (Zers.). Die Substanz wird ab 250° dunkel und schmilzt unscharf. Sie ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in org. Lösungsmitteln, aber löslich in methanol. KOH unter rotoranger Färbung

Da Substanz IV erst verzögert mit Echtblausalz BB angefärbt wird, könnte hier auch die zweite Hydroxylgruppe reagiert haben, was zunächst den Erfahrungen mit Polyhydroxyphenolen

widerspricht. Da aber die Bildung von Substanz IV bei höherer Temperatur bevorzugt abläuft, konnte man annehmen, dass im 1,8-DHN schliesslich beide Hydroxylgruppen reagieren.

Das IR-Spektrum von IV zeigt keine Bande im Bereich um 3500 cm^{-1}, aber eine sehr intensive Bande bei 1744 cm^{-1}. Drei Banden zwischen 1629 und 1589 cm^{-1} sind sehr ähnlich denen der Substanz III.

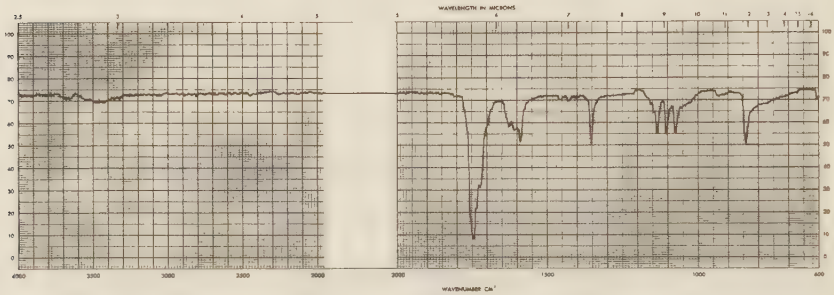
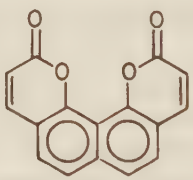


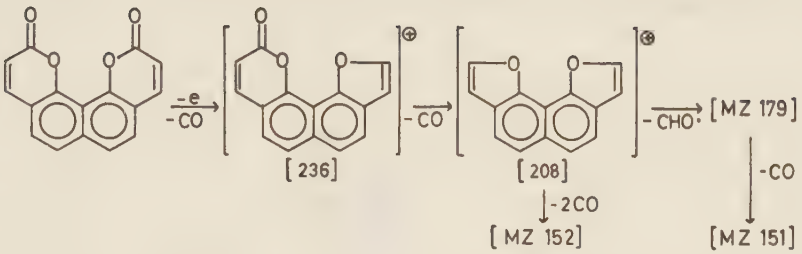
Abb. 14 : IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz IV

Daraus ergibt sich für Substanz IV folgende Struktur :



Im Massenspektrum der Substanz IV (s.Abb.15) ist wieder der Molekülpeak Basispeak. Zwei starke Peaks (37 und 44 %) sind bei 236 bzw. 208 = M-CO bzw. M-2CO. Zwei metastabile Ionen sind nachweisbar, bei m_1^+ = 211 (Übergang 264→236) und m_2^+ = 183 (Übergang 236→208). Folglich sind hier zwei Lactonringe zu erwarten.

Folgendes Schema deutet die Abspaltung der Bruchstücke :



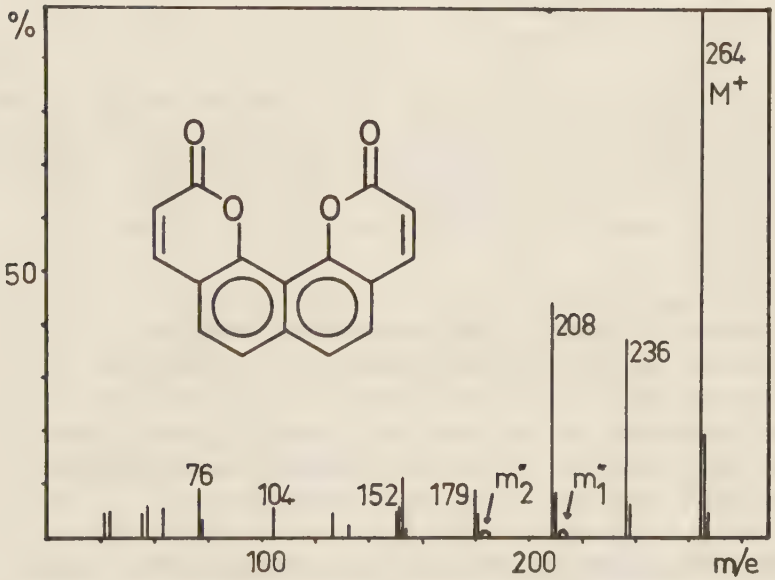


Abb. 15 : Massenspektrum von Substanz IV

Das NMR-Spektrum wurde in $(CD_3)_2SO$ aufgenommen.

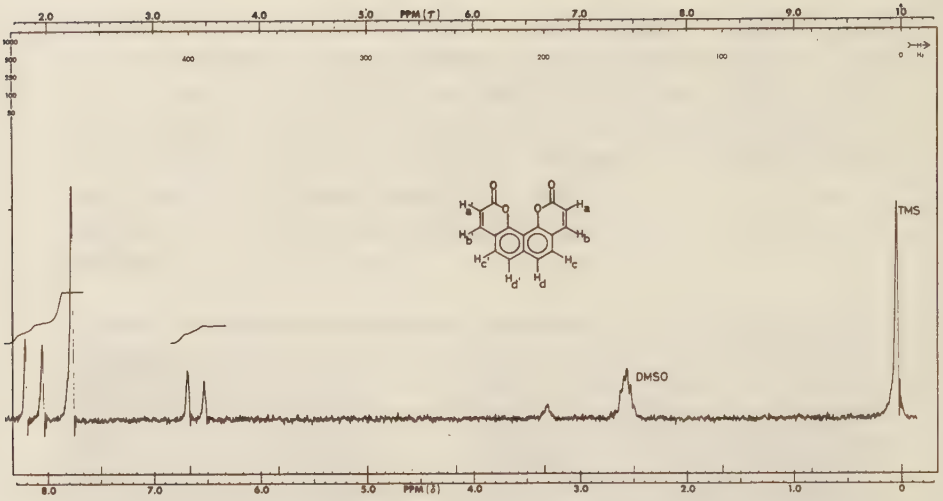
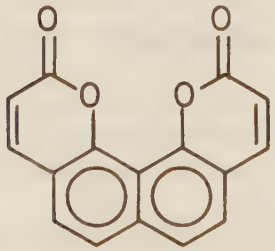


Abb. 16 : NMR-Spektrum von Substanz IV - $(CD_3)_2SO$

Die Integration beweist die Anwesenheit von 8 Protonen. Die Signale für H_a und H_b als olefinische Protonen, die miteinander koppeln (Kopplungskonst.9,5 Hz) liegen bei 3,44 und 1,92 ppm (τ), wobei H_b bei tieferem Feld erscheint. Wegen der Symmetrie von IV fallen die Signale H_a und H_a' bzw. H_b und H_b' zusammen. Die aromatischen Protonen liegen dazwischen, und zwar fallen sie wieder zusammen. (2,28 ppm)

Für Substanz IV bestätigt sich somit die Struktur eines Cumarino-cumarins.



7,8,7',8'-Cumarino-cumarin (IV)

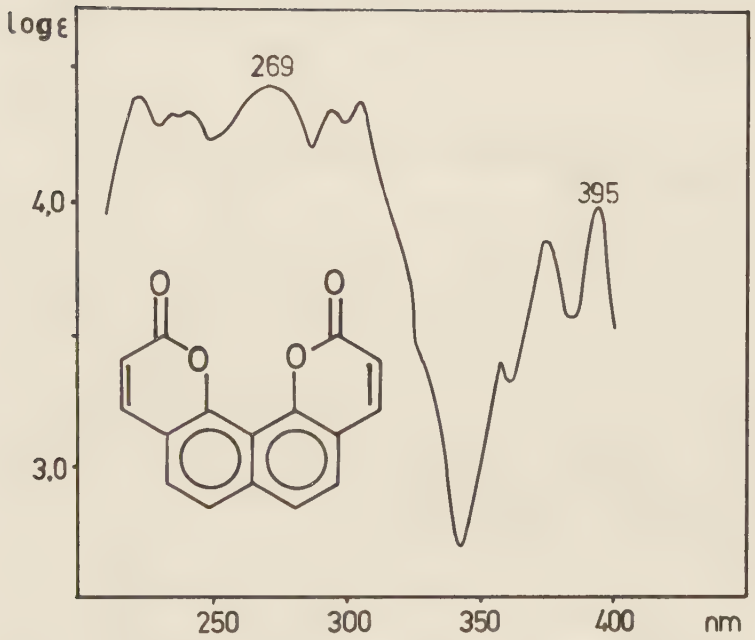


Abb. 17 : UV-Spektrum von Substanz IV (Methanol)

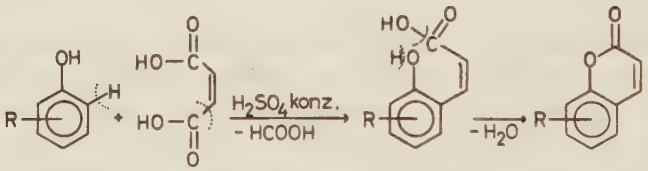
3. Isolierung von Substanz e

Die bei der Umsetzung von 1,8-DHN mit Äpfelsäure noch entstehende Substanz e (Rf-Wert 0,3 s.DC S.22) konnte nach IV mit dem gleichen Fliessmittel aus der Säule isoliert werden, jedoch nicht chromatographisch rein und nur in so geringer Ausbeute, dass sie durch Kristallisation nicht zu reinigen war. Dabei zeigte sich, dass die Fluoreszenz des Reaktionsproduktes in methanol. Lösung von dieser Substanz verursacht wird. Die amorphe Substanz wurde einer Mikrosublimation unterworfen, und man erhielt Spuren schöner, gelbgefärbter, kleiner Nadeln mit einem Schmelzintervall von 240-250°. Eine nähere Charakterisierung gelang nicht.
Um ein Umsetzungsprodukt von 1,8-DHN oder Äpfelsäure selbst kann es sich nicht handeln, da diese Stoffe für sich unter

den Bedingungen umgesetzt, chromatographisch sich anders verhalten.

III. Umsetzung von 1,8-DHN mit Maleinsäure und konz. Schwefelsäure.

Die Reaktion nach Rebelein [1] gibt mit Maleinsäure die gleiche Färbung wie mit Äpfelsäure. Ponndorf [37] setzte Phenole mit Maleinsäure bzw. Fumarsäure bei Temperaturen über 120° um, und erhielt dabei Cumarine. Als Kondensationsmittel verwendete er konz. Schwefelsäure. Als Reaktionsmechanismus gibt er an, dass sich das zur OH-Gruppe des Phenols o-ständige Proton mit einer COOH-Gruppe der Maleinsäure als Ameisensäure abspaltet, Ringschluss zu Cumarin soll unter Wasserabspaltung erfolgen.



Es wurde untersucht, in wieweit sich diese Cumarinsynthese auf 1,8-DHN als Phenol übertragen lässt.
Dazu wurde 1,8-DHN mit der zweifachen äquimolaren Menge an Maleinsäure in konz. Schwefelsäure im Paraffinbad auf 100° bzw. auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in eiskaltes Wasser gegossen. Mit Chloroform/Isopropanol (3:1) wurde eine orange-gelbrote Lösung ausgeschüttelt. Die konzentrierten Lösungen wurden dünnschichtchromatographisch untersucht.

---

37) W. Ponndorf, DRP 338 737 (1921)

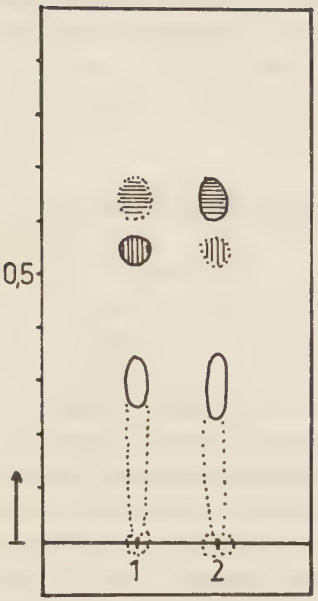


Abb. 18 : Schemat.DC der konz. Auszüge der Umsetzung unter verschiedenen Bedingungen mit Fliessmittel B und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens

1 = Umsetzung bei 100 °
2 = Umsetzung bei 120 °

Die Substanz mit dem Rf-Wert = 0,65 ist schwach gelb, die Subst. mit dem Rf-Wert = 0,54 praktisch nicht, die Subst. mit dem Rf-Wert = 0,3 und die sehr starke Schwanzbildung sind gelb gefärbt.
Es konnte somit dc gezeigt werden, dass dieselben Produkte wie bei der Umsetzung mit Äpfelsäure entstehen (Fleck Rf 0,65 = III, Fleck Rf 0,54 = IV, Fleck Rf 0,3 = e), wobei die Bildung von 7,8,7',8'-Cumarino-cumarin (IV) bevorzugt zu sein scheint.
Thompson und Edee [38] setzten p-Kresol mit Fumarsäure und konz. Schwefelsäure durch zweistündiges Erhitzen auf 160-180° um und erhielten dabei 6-Methyl-cumarin.
Diese Bedingungen (erhöhte Temperatur) brachten, auf 1,8-DHN

---

38) I. Thompson und H. Edee, J.Amer.chem.Soc.47, 2556 (1925)

übertragen, keinen Erfolg. Es entstand eine dunkle, harzige Masse, aus der mit org. Lösungsmitteln nichts ausgeschüttelt werden konnte.

IV. Umsetzung von 1,8-DHN mit Acetessigester und konz. Schwefelsäure.

Zur weiteren Klärung des Verhaltens von 1,8-DHN bei der Pechmann-Reaktion wurde mit Acetessigester umgesetzt.

Dazu wurde 1,8-DHN mit der zweifachen äquimolaren Menge an Acetessigester bei 0° in konz. Schwefelsäure umgesetzt. Nach einigem Stehen wurde die Mischung in eiskaltes Wasser gegossen und vom gelbbraunen Niederschlag abgenutscht. Dieser wurde mit Chloroform ausgekocht, die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform abgezogen. Das so erhaltene, gelbbraune, amorphe Pulver wurde dc untersucht.

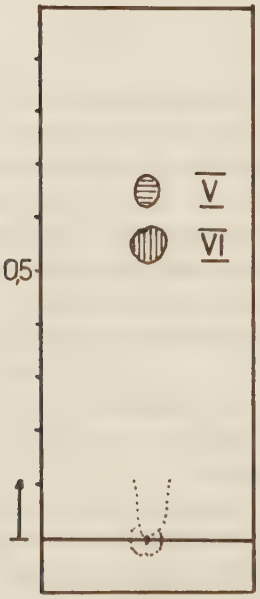


Abb. 19 : Schemat.DC des isolierten Umsetzungsproduktes mit Fliessmittel B und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens Sprühmittel: methanol.Lösung von Echtblausalz BB (mit methanol. KOH nachgesprüht).

Fleck V ist gelb, im UV schmutzigblau, mit Echtblausalz BB im alkal.Milieu rot anfärbbar. Fleck VI hat eine kaum sichtbare gelbe Eigenfarbe, ist im UV leuchtend hellblau und ist mit Echtblausalz BB und KOH nur ganz langsam schwach rot anfärbbar.

Zur Isolierung der Substanzen wurde das Stoffgemisch auf einer Kieselgelsäule getrennt. V wurde mit Chloroform, VI mit Chloroform/Methanol eluiert.

1. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz V

Substanz V konnte mit Chloroform selektiv herausgelöst werden. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene gelbe, amorphe Substanz wurde aus Äthanol 99% umkristallisiert und man erhielt schöne, zitronengelbe Kristallnadeln mit dem Schmelzpunkt 224-225°. Sie sind unlöslich in Wasser, relativ schwerlöslich in org. Lösungsmitteln, aber löslich in methanol. KOH unter dunkelgelber Färbung

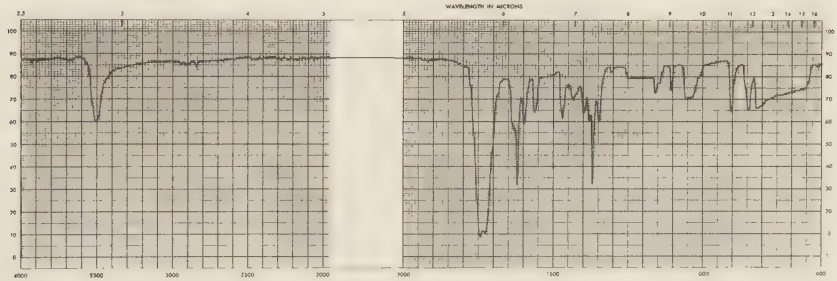
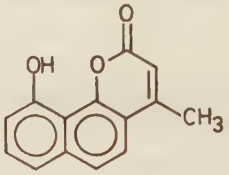


Abb. 20 : IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz V

Das Spektrum hat grosse Ähnlichkeit mit dem von Substanz III (s.S.26).
Eine OH-Bande bei 3500 cm^{-1}, eine intensive Carbonylbande bei 1742 cm^{-1}, Aromatenbanden bzw. Olefinbanden zwischen 1595 und 1640 cm^{-1}.

Mit Echtblausalz BB gibt Substanz V in alkal. Milieu Rotfärbung. Es handelt sich um eine phenolische Substanz. Folgende Struktur kann vermutet werden :



Das Massenspektrum (s.Abb.21) zeigt : einen Molekülpeak bei 226, der zugleich Basispeak ist, einen Peak bei 198 = M-CO (77%). Ein metastabiles Ion bei m^+ = 174 für den Übergang 226→198. Einen Peak bei 197 = M-CHO• (29%). Bei 98,5 (197/2) und 57,5 (115/2) treten doppelt geladene Ionen auf, als typische Erscheinung bei kondensierten Aromaten.

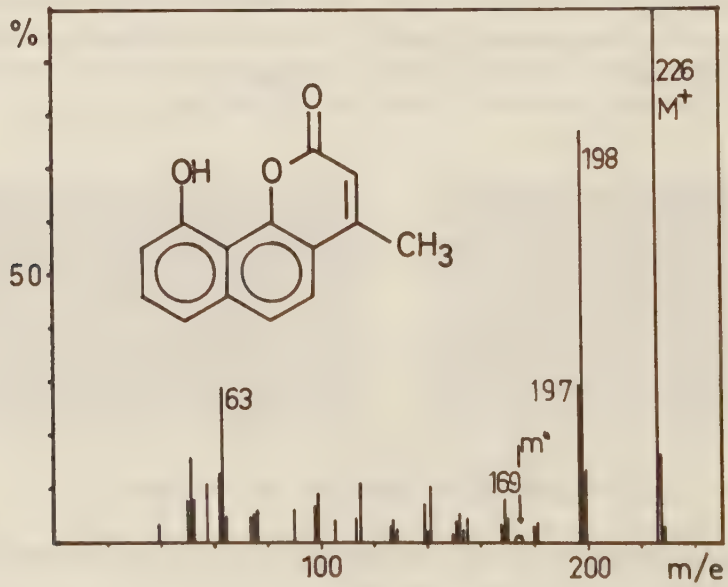
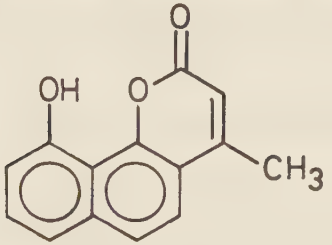


Abb. 21 : Massenspektrum von Substanz V

Das NMR-Spektrum zeigt ein Dublett bei 7,46 ppm (τ) (^4J=1,8 Hz), welches einer Methylgruppe zuzuordnen ist und ein Quartett bei 3,63 ppm (^4J=1,8 Hz), welches einem Proton in α-Stellung zu der Methylgruppe zuzuordnen ist, welches mit der Methylgruppe koppelt. Die restlichen Banden sind der Tabelle S.53 zu entnehmen.
Die Untersuchungen bestätigen für Substanz V die Struktur eines 4-Methyl-14-hydroxy-7,8-benzocumarins.



4-Methyl-14-hydroxy-7,8-benzocumarin (V)

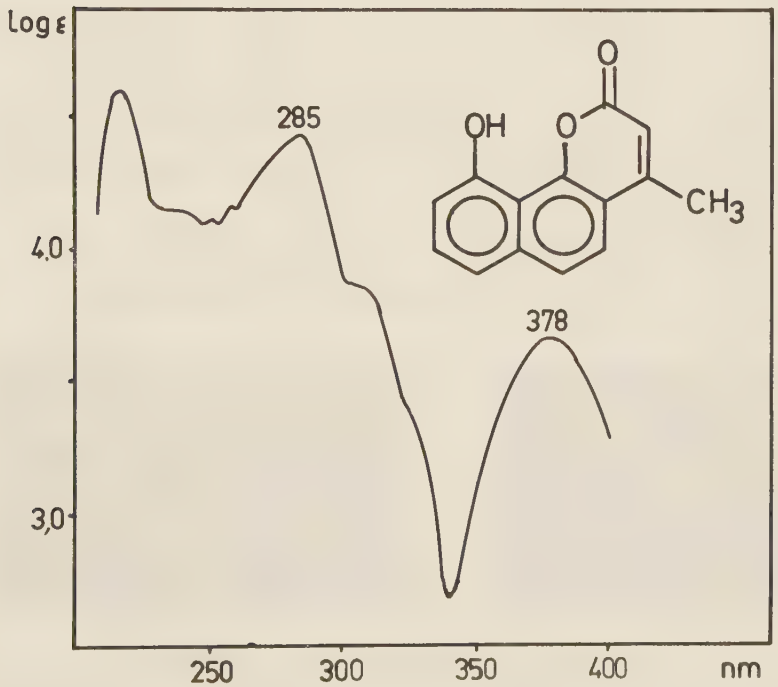


Abb. 22 : UV-Spektrum von Substanz V (Methanol)

Buu-Hoï und Lavit [39] setzten 1,8-DHN mit cyclischen ß-Ketosäureestern und mit Acetessigester selbst um. Dabei erhielten sie ebenfalls Cumarinderivate. Mit Acetessigester setzten sie in äthanol. Lösung um, in die sie HCl-Gas bis zur Sättigung einleiteten. Dabei fielen gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 224° aus. Auch sie geben für diese Substanz obige Formel an. Auffällig ist die hohe Ausbeute von 53%. Dabei zeigt sich, dass mit konz. Schwefelsäure als Kondensationsmittel die Ausbeuten wesentlich geringer sind.

2. Isolierung und Strukturaufklärung von Substanz VI

Nach dem Abtrennen der Substanz V wurde die Säule weitereluiert, zunächst mit einem Gemisch von Chloroform/Methanol (95:5) und schliesslich mit einem solchen (90:10).
Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das gelbbraune, amorphe Pulver aus Chloroform umkristallisiert und man erhielt gelbbraune, schuppenförmige bis blättchenförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 325-330°. Sie lösen sich nicht in Wasser, sehr schwer in org. Lösungsmitteln und allmählich in methanol. KOH unter rotoranger Färbung
Das IR-Spektrum zeigt keine OH-Bande bei 3500 cm^{-1}, eine intensive Bande bei 1740 cm^{-1} und drei Banden von 1640-1592 cm^{-1}. Es ähnelt somit wiederum den Spektren der Substanzen III, IV und V.

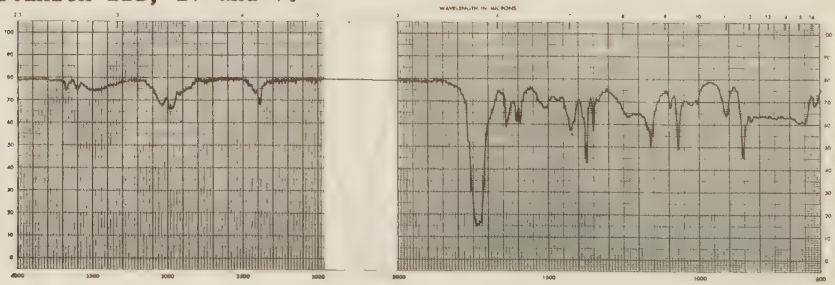


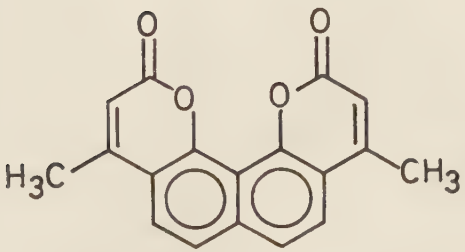
Abb. 23 : IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz VI

---

39) Ph. Buu-Hoï und D. Lavit, J.chem.Soc.(London) 1956,2412

Ein NMR_Spektrum konnte wegen der Schwerlöslichkeit in allen in Frage kommenden Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden. Ein Massenspektrum wurde nicht aufgenommen.

Die Interpretation der UV- und IR-Spektren und das dc Verhalten der Substanz VI lässt auf die Struktur eines 4,4'-Dimethyl-7,8,7',8'- cumarino-cumarins, also der Substanz, bei der sich analog Substanz IV beide Hydroxylgruppen umgesetzt haben, schliessen.



4,4'-Dimethyl-7,8,7',8'-cumarino-cumarin (VI)

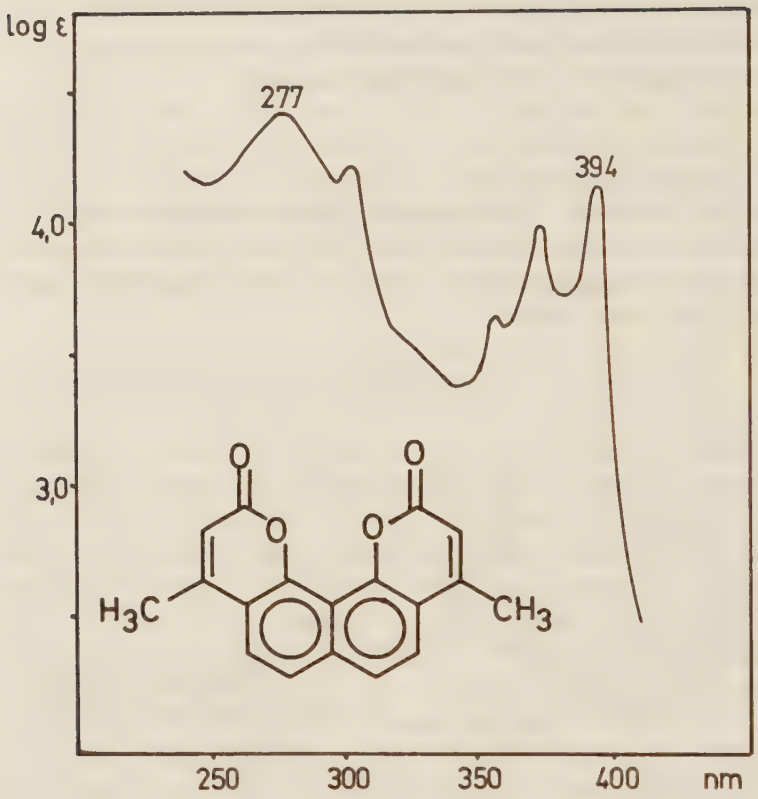


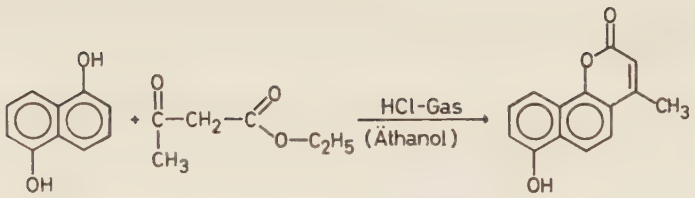
Abb. 24 : UV-Spektrum von Substanz VI (Chloroform)

Das Spektrum wurde wegen der Unlöslichkeit in Methanol in Chloroform aufgenommen.

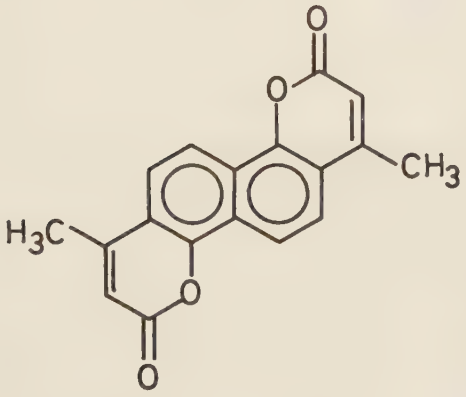
Robinson und Weygand [40] setzten 1,5-DHN mit Acetessigester auf dieselbe Weise wie Buu-Hoï [39] um und erhielten 4-Methyl-11-hydroxy-7,8-benzocumarin, also hier reagiert nur eine Hydroxylgruppe.

---

40) B. Robinson u. F. Weygand, J.chem.Soc.(London) 1941,386



Erst bei der Umsetzung mit einem weiteren Mol Acetessigester in konz. Schwefelsäure bei 120° erhielten sie ein Dicumarinderivat, mit einem ebenfalls sehr hohen Schmelzpunkt von über 360°.

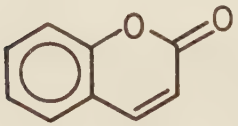


4,4'-Dimethyl-7,8,8',7'-cumarino-cumarin

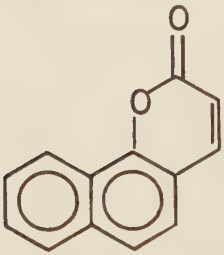
Unser Ergebnis, dass sich auch Acetessigester unter Schwefelsäureeinfluss ebenso leicht zu einem Dicumarinderivat umsetzt, stimmt somit nicht mit der allgemeinen Erfahrung überein, dass Hydroxycumarine mit Äpfelsäure leichter zu Cumarin-α-pyronen kondensieren als mit Acetessigester.

V. Darstellung von Vergleichssubstanzen und deren Eigenschaften

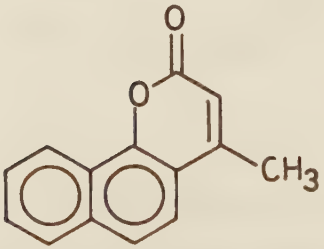
Um Vergleichsmaterial zu erhalten, wurden Spektren von VII, VIII und IX aufgenommen.



Schmp.68-69°
Cumarin (VII)



Schmp.138-141°
7,8-Benzocumarin (VIII)



Schmp.168-169°
4-Methyl-7,8-benzocumarin (IX)

7,8-Benzocumarin (VIII) und 4-Methyl-7,8-benzocumarin (IX) wurden aus α-Naphthol und Äpfelsäure bzw. Acetessigester in konz. Schwefelsäure nach Bartsch [41] dargestellt.
Cumarin gibt mit methanol. KOH schwachgelbe Färbung, 7,8-Benzocumarin zitronengelbe Färbung, 4-Methyl-7,8-benzocumarin gibt keine Färbung.

---

41) K. Bartsch, Chem.Ber. 36, 1966 (1903)

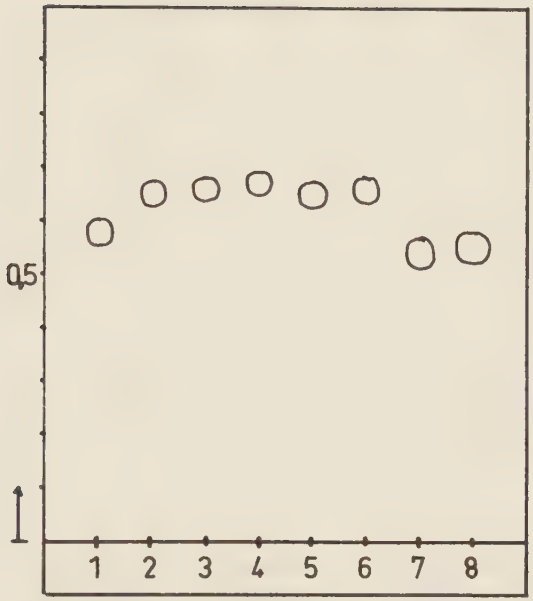


Abb.25: Schemat. DC der unters. Stoffe mit Fliessmittel B und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens

Substanz	Rf	Eigenfarbe	UV	Reakt.m.Echtblausalz BB
1= 1,8-DHN (I)	0,58	-	schmutzig-blau	+
2= Cumarin (VII)	0,65	-	leuchtend-blau	-
3= 7,8-Benzocumarin (VIII)	0,66	-	leuchtend-blau	-
4= 4-Methyl-7,8-benzocumarin (IX)	0,67	-	leuchtend-blau	-
5= 14-Hydroxy-7,8-benzocumarin (III)	0,65	schwach gelb	schmutzig blau	+
6= 4-Methyl-14-hydroxy-7,8-benzocumarin(V)	0,66	schwach gelb	schmutzig blau	+
7= 7,8,7',8'-Cumarinocumarin (IV)	0,54	schwach gelb	leuchtend blau	-
8= 4,4'-Dimethyl-7,8,7',8'-cumarinocumarin (VI)	0,55	sehr schwach gelb	leuchtend blau	-

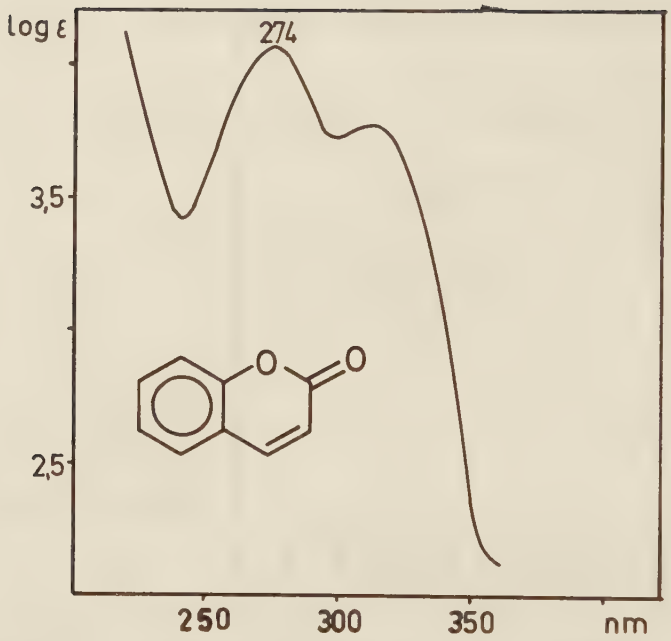


Abb. 26 : UV-Spektrum von Cumarin (VII) (Methanol)

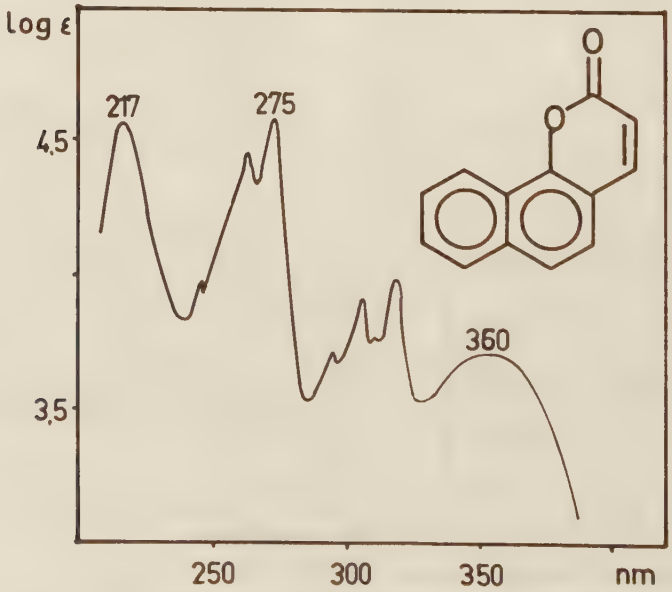


Abb. 27 : UV-Spektrum von Substanz VIII (Methanol)

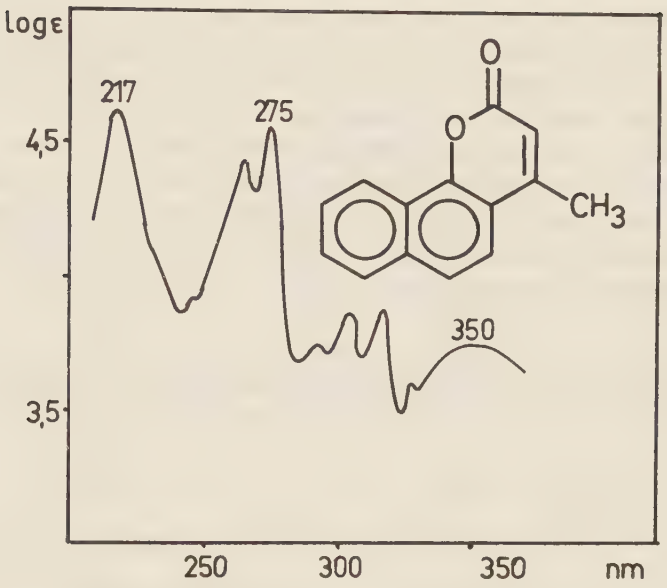


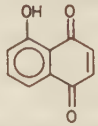
Abb. 28 : UV-Spektrum von Substanz IX (Methanol)

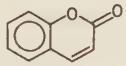
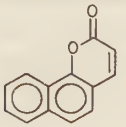
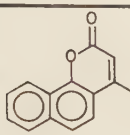
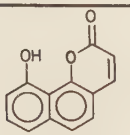
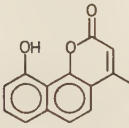
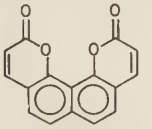
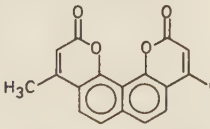
1. Vergleich und Übersicht der UV-Spektren

1,8-DHN hat charakteristische Absorptionsbanden im Bereich 305-335 nm. Cumarin und die Benzocumarinderivate haben im Bereich 305-310 nm Maxima bzw. deutliche Schultern (VIII und IX haben auch Nebenmaxima bei 320 bzw. 317 nm). Cumarin hat ein eindeutiges Maximum bei 274 nm. Die Benzocumarinderivate haben ein solches bei 275 nm, bei den Substanzen mit der freien OH-Gruppe in C-14-Stellung verschiebt sich diese Bande um 10 nm nach 285 nm. Die Dicumarinderivate (Subst.IV und VI) haben dieses charakteristische Maximum bei 269 bzw. 277 nm.
Gegenüber Cumarin zeigen sämtliche Benzocumarinderivate durch die Konjugation des zusätzlichen Benzolringes neue Banden bei 350 nm und darüber. 7,8-Benzocumarin hat ein

Maximum bei 360 nm. Die 4-Methyl-Gruppe hat eine hypsochrome Verschiebung um 10 nm zur Folge (IX absorbiert bei 350 nm). Die OH-Gruppe in C-14-Stellung als zusätzlicher Chromophor verschiebt die Absorption bathochrom um 28 nm (III hat ein Maximum bei 388 und V bei 378 nm).
Die Verstärkung der Konjugation in den Cumarino-cumarinen durch den zusätzlichen Lactonring bewirkt nochmals eine bathochrome Verschiebung der langwelligsten Absorptionsbande nach 395 bzw. 394 nm.

Nachfolgend eine tabellarische Übersicht der aufgenommenen Spektren.

Substanz	Hauptmaxima nm	log ε	Nebenmaxima nm	log ε
I	227 305 320 335	5,77 3,87 3,90 4,00	-	-
 II	249 423	4,08 3,54	-	-

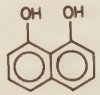
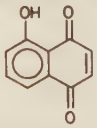
 VII	274	4,07	310	3,78
 VIII	217 275 307 320 360	4,55 4,56 3,92 3,99 3,72	265	4,44
 IX	217 275 305 317 350	4,62 4,56 3,87 3,87 3,74	265	4,44
 III	285 388	4,44 3,78	310 (Schulter)	3,78
 V	217 285 378	4,61 4,44 3,67	306 (Schulter)	3,88
 IV	223 269 306 375 395	4,39 4,43 4,37 3,85 3,97	294 358	4,33 3,40
 VI	277 374 394	4,43 4,00 4,15	303 357	4,22 3,66

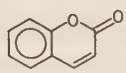
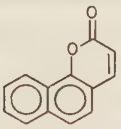
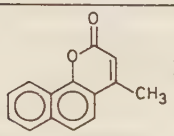
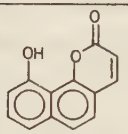
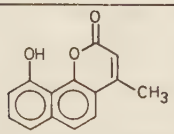
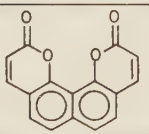
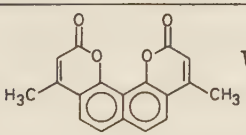
Tab. 2: UV-Spektren-Übersicht (aufgenommen in Methanol, ausgenommen Substanz VI in Chloroform)

2. Vergleich und Übersicht der IR-Spektren

Die Spektren zeigen alle (ausgenommen die Subst.I und II) die charakteristische, starke Carbonylbande im Bereich von 1720-1744 cm^{-1}. Die Unterschiede der Frequenz bei den einzelnen Substanzen scheinen durch verschiedene Konjugationsmöglichkeiten bedingt zu sein.

Nachfolgend eine tabellarische Übersicht der aufgenommenen Spektren.

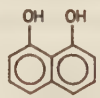
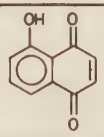
Substanz	Lös.M.	OH-Valenz Schwing.	C=O-Valenz Schwing.	olef. C=C aromat.Banden
 I	CCl_4	3600 3478	-	1638 1612 1580 1520 1452
 II	CCl_4	3060	1672 1643	1598 1450

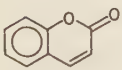
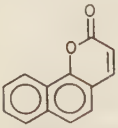
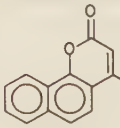
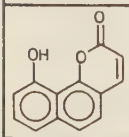
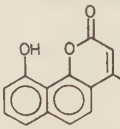
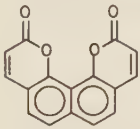
 VII	$CHCl_3$	-	1725	1622 1608 1565 1450
 VIII	$CHCl_3$	-	1724	1639 1608 1602 1563
 IX	$CHCl_3$	-	1720	1639 1611 1596 1560
 III	$CHCl_3$	3500	1735	1630 1618 1597 1557
 V	$CHCl_3$	3500	1742	1635 1620 1598 1563
 IV	$CHCl_3$	-	1744	1629 1610 1589
 VI	$CHCl_3$	-	1740	1640 1605 1592

Tab. 3 : IR-Spektren-Übersicht (Wellenzahlen in cm^{-1})

3. Vergleich und Übersicht der NMR-Spektren

Neben den aromatischen Protonen (ausgenommen die Spektren von 1,8-DHN und Juglon) wurden jeweils Dubletts olefinischer Protonen gefunden, mit der charakteristischen chemischen Verschiebung des Protons in ß-Stellung zur Carbonylgruppe nach tieferem Feld. Die Kopplungskonstante der beiden olefinischen Protonen beträgt jeweils 9,5 Hz, die Grösse für cis-Olefine. Bei den Methylderivaten fehlt das olefinische Proton bei tieferem Feld. Von der auffälligen Verschiebung der Protonen in peri-Stellung zu einer O-Funktion nach tieferem Feld (hier die H-14-Protonen von VIII und IX) wurde schon auf Seite 15 berichtet.
In der folgenden Tabelle sind die Signale der aufgenommenen Spektren zusammengestellt.

Substanz	Lös.M.	Prot.d. OH-Gr.	aromat. Proton.	Prot.d. CH_3-Gruppe	olefin. Protonen	
 I	$(CD_3)_2SO$	-0,85	2,6-3,3	-	-	-
 II	$CDCl_3$	-1,85	2,2-2,8	-	3,05 [43]	-

 VII	$CDCl_3$	-	2,4-2,8	-	2,26/3,58 ^3J=9,5Hz[42]	-
 VIII	$CDCl_3$	-	2,2-2,8	-	2,32/3,61 (9,5Hz)	H_{14} 1,6
 IX	$CDCl_3$	-	2,2-2,8	Dublett 7,67 ^4J=1,2 Hz	Quartett 3,82 ^4J=1,2 Hz	H_{14} 1,65
 III	$CDCl_3$	1,4	2,4-3,0	-	2,25/3,61 (9,5 Hz)	-
 V	$CDCl_3$	1,35	2,2-2,8	Dublett 7,46 ^4J=1,8 Hz	Quartett 3,63 ^4J=1,8 Hz	-
 IV	$(CD_3)_2SO$	-	2,27	-	1,92/3,44 (9,5 Hz)	-

Tab. 4 : NMR-Spektren-Übersicht ppm (τ) -Werte

---

42) Varian Katalog II

43) Proc.Ind.Acad.Sci. A 56, 71 (1962)

VI. Umsetzung von Chromotropsäure mit Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure

Das Natriumsalz der Chromotropsäure wurde mit der 2-fachen äquimolaren Menge an Äpfelsäure in konz. Schwefelsäure 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad gelassen. Die Mischung, die zunächst gelb gefärbt war, wurde rasch dunkler und die Reaktion setzte unter starkem Schäumen ein. Die erkaltete Mischung wurde sodann langsam und unter Rühren in viel eiskaltes Aceton gegossen und es fiel ein schmutziggelber bis grauvioletter, flockiger Niederschlag aus und das Aceton war rotbraun gefärbt. Nach dem Absitzen des Niederschlags wurde dieser abgenutscht, und zwei mal wieder in sehr wenig Wasser gelöst und mit Aceton umgefällt. Nach dem Trocknen erhielt man ein grauviolettes Pulver.
Das Substanzgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt. Dazu wurde es in wenig Wasser gelöst, auf eine Kieselgelsäule gebracht und mit Aceton/Wasser (95:5) eluiert. Es bildete sich eine breite, gelb gefärbte Zone, eine violettrote bis grüne sehr dunkle Zone blieb am Start der Säule zurück. Die ersten, kräftig gelben Fraktionen wurden aufgefangen und das Lösungsmittel abgezogen.

1. Isolierung und Aufklärung der Substanzen X und XI

Die Substanzen X und XI (s.DC Abb.29) konnten dabei zusammen abgetrennt werden. Nach dem Trocknen erhielt man ein gelbgrünes, kristallines Pulver, welches in Wasser mit neutraler Reaktion sehr leicht mit schön gelber Farbe löslich ist. Die anhaltende Gelbfärbung der Bunsenflamme zeigte, dass es sich um ein Natriumsalz handelt. Ein Umkristallisieren war nicht möglich und ein Schmelzpunkt ist nicht bestimmbar ($>330^{o}$).

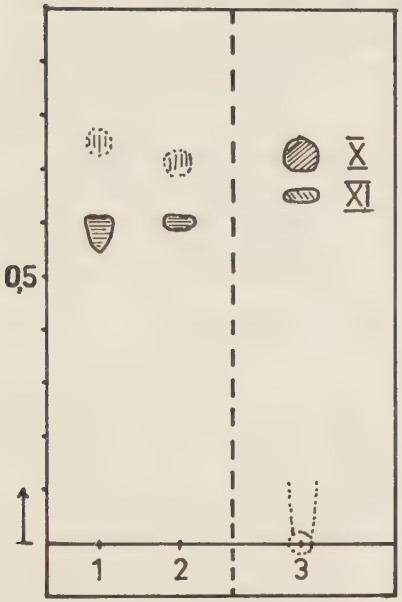


Abb.29: Schemat.DC der isolierten Substanz, von Na-chromotropat und von Chromotropsäure mit Fliessmittel C und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens
Sprühmittel : methanol.Lösung von Echtblausalz BB, mit Lauge nachgesprüht.

1 = Na-chromotropat p.a."Merck"
2 = Chromotropsäure
3 = isolierte Substanz

Das Chromatogramm zeigt einen sehr schwach gelb gefärbten Fleck bei Rf = 0,73 (X), unter UV betrachtet schmutzigblau, und einen kleineren, stärker gelb gefärbten Fleck bei Rf = 0,65 (XI), unter UV schmutzigblau.
Na-chromotropat wurde zum Vergleich mitaufgetragen. Das DC zeigt zwei verschieden starke Flecke, die an der Luft allmählich braun werden. Mit Echtblausalz BB und Lauge besprüht, färbte sich der untere Fleck blau, der schwächere obere Fleck rot an. +)

+) Schon K. Fuchs (Dissertation 1968 Tübingen) vermutete Verunreinigung des Na-Salzes mit der freien Säure. Jedoch gibt auch die freie Säure, hergestellt durch Ionenaustausch am stark sauren Kationenaustauscher, zwei Flecke (s.DC S.55).

Die Flecke der isolierten gelben Substanz geben mit Echtblausalz BB und Lauge keine Färbung. Die Ausgangssubstanz Na-chromotropat als Verunreinigung ist nach diesem Befund auszuschliessen.

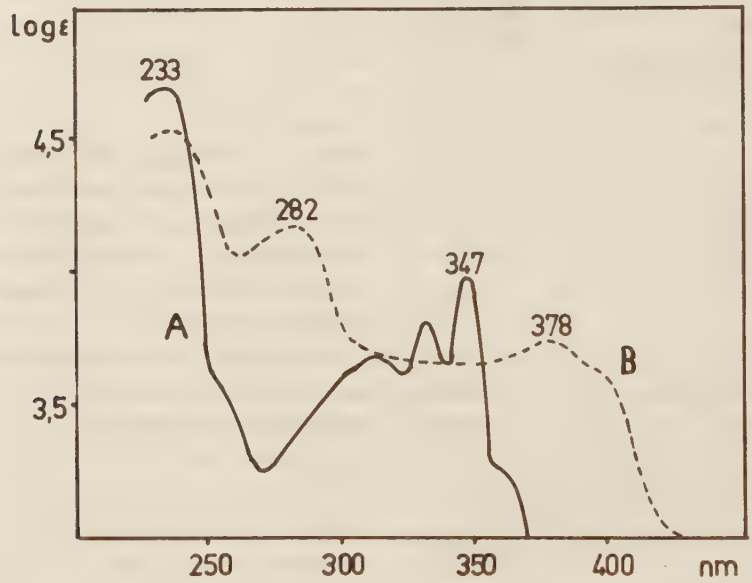


Abb. 30: UV-Spektren von A = Na-chromotropat und B = isolierte Substanz. (Methanol)

Das Spektrum von Na-chromotropat ist dem von 1,8-DHN (I) sehr ähnlich.
Das Spektrum der isolierten Substanz zeigt demgegenüber eine intensive Absorption bei 282 nm ($\log\varepsilon$=4,19) und eine breite Absorption zwischen 340 und 400 nm mit einem Maximum bei 378 ($\log\varepsilon$=3,75) und einer Schulter bei 405 nm.
Das Spektrum ist ähnlich dem von Substanz III, welches ein Maximum bei 285 nm ($\log\varepsilon$=4,44) und bei 388 nm ($\log\varepsilon$=3,78) hat.
Zum Vergleich zeigt das Elektronenspektrum der Reaktion nach Rebelein [1] ein entsprechendes Maximum bei 410 nm (s.Abb.S.77).

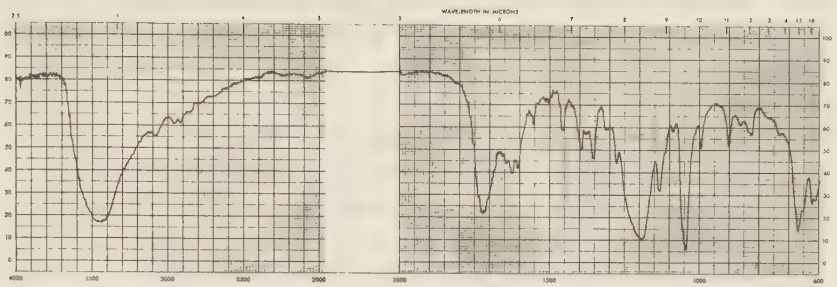


Abb. 31 : IR-Spektrum der isolierten Substanz (KBr)

Das IR-Spektrum zeigt eine starke Bande bei 1722 cm^{-1}, also in dem Bereich, in dem auch die Carbonylbande der Cumarinderivate liegt. Schwache Banden zwischen 1660 und 1600 cm^{-1} sind auch hier vorhanden. Zwei sehr intensive Banden bei 1194 und 1045 cm^{-1} sind für eine Sulfonsäuregruppierung charakteristisch, denn auch Na-chromotropat zeigt in diesen Bereichen intensive Absorption. Die Bande zwischen 600 und 700 cm^{-1} wird in der Literatur ebenfalls einer Sulfonsäure zugeschrieben. Im Bereich um 3500 cm^{-1} lässt sich keine Aussage machen, da die Aufnahme in KBr erfolgte.

Das NMR-Spektrum (aufgenommen in D_2O) zeigt vier Dubletts mit der Kopplungskonstante von jeweils 9,5 Hz., bei 1,17, 1,47, 3,21 und 3,5 ppm (τ). Dabei verhält sich die Intensität der Signale bei 1,17 und 3,21 ppm zu jener der Signale bei 1,47 und 3,5 ppm wie 1:4.
Es könnte sich folglich um ein Gemisch von zwei Substanzen im Verhältnis von 1:4 handeln, welche beide olefinische Protonen mit der schon früher gefundenen Kopplungskonstante von 9,5 Hz. besitzen, wobei ein Proton nach tieferem Feld verschoben ist, wie es für den Cumarinring als charakteristisch gefunden wurde. Beachtenswert war ferner, dass die olefinischen Protonen in den Dicumarinderivaten jeweils bei tieferem Feld lagen, als die entsprechenden Protonen in den Benzocumarinderivaten. (s.Tab.S.53)

Eine weitere Klärung sollte die potentiometrische Titration der Substanz und der davon dargestellten freien Sulfonsäuren bringen.

Dazu wurde das Natriumsalz mittels eines stark sauren Kationenaustauschers +) in die freien Säuren überführt. Der Ionenaustauscher wurde nach der Quellung in Wasser in ein Chromatographierohr mit Hahn gefüllt und längere Zeit mit Wasser neutral gewaschen. Die wässrige Lösung der Substanz wurde auf den Austauscher gebracht und mit Wasser eluiert. Man erhielt eine dunkelrote-violette, stark saure Lösung und nach dem Abdampfen des Wassers im Vakuum eine klebrige, rotviolette Masse, nach sehr scharfem Trocknen über P_2O_5 bei 100° und Hochvakuum ein dunkelviolettes Pulver mit glänzendem Bruch, das an der Luft jedoch sofort wieder klebrig wurde. Die Bestimmung eines Schmelzpunktes war nicht möglich.
Im DC treten dieselben zwei Flecke auf, wie beim Natriumsalz, mit einer stärkeren Schwanzbildung vom Start weg.
Das UV-Spektrum ist identisch und auch das IR-Spektrum zeigt dieselben Banden, jedoch unschärfer.

Das Natriumsalz und die freien Sulfonsäuren wurden jeweils in Wasser gelöst und mit 0,1 n KOH mittels einer Glaselektrode titriert.

+) der Firma "Merck" Darmstadt

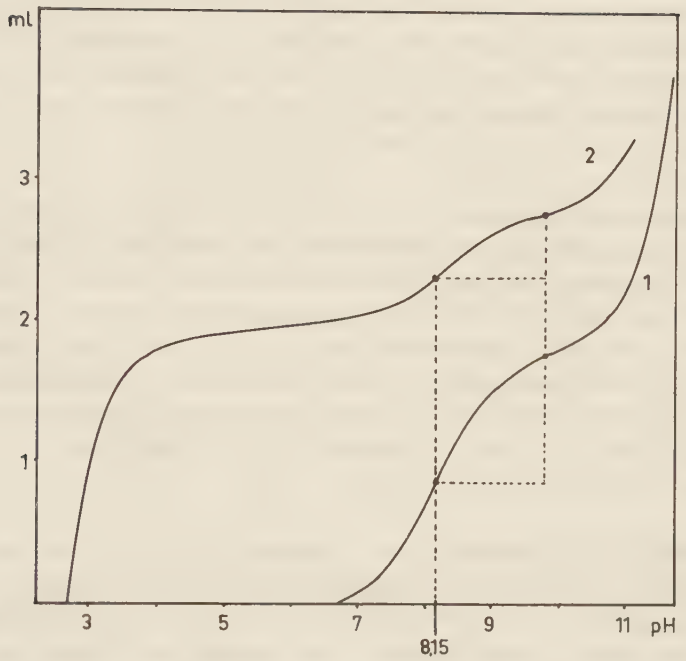


Abb. 32 : Verlauf der Titrationskurven
1 = isolierte Substanz (Natriumsalz)
2 = nach dem Überführen in die freien Sulfonsäuren

Kurve 1 ist den Kurven auf Seite 10 im Verlauf sehr ähnlich. Am 2. Wendepunkt (Äquivalenzpunkt) sind 80 % eines Äquivalents an Lauge(bezogen auf ein M.G. von 416) verbraucht.

Unter den Bedingungen bei der Titration wird ein Lactonring nicht erfasst (d.h. nicht zur Cumarsäure aufgespalten), was bei einem Versuch mit Substanz IX gezeigt werden konnte. Bei der Titration der Substanz IX, gelöst in 96 % Äthanol, trat der Potentialsprung sofort nach Zugabe der ersten Tropfen Lauge auf. Auch bei weiterer Titration wurde kein zweiter Potentialsprung beobachtet.

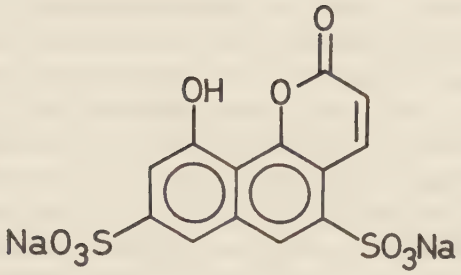
Somit wird in der Substanz eine Hydroxylgruppe erfasst. Der pK-Wert der Hydroxylgruppe wurde mit 8,15 bestimmt. Die Acidität der Hydroxylgruppe liegt somit zwischen der Acidität der ersten Hydroxylgruppe von Chromotropsäure bzw. von 1,8-DHN und der von α-Naphthol (s.Tab.S.12).

Ein Vergleich mit den anderen 14-Hydroxy-benzocumarinderivaten (Subst.III und V), besonders im Hinblick auf den Polarisierungseffekt der Sulfonsäuregruppen, konnte wegen der Unlöslichkeit in Wasser nicht angestellt werden. Mit der Bestimmung des pK-Wertes der Hydroxylgruppe ist ebenfalls die Verunreinigung mit Na-chromotropat ausgeschlossen. Dass nur 80 % eines Äquivalents an Lauge verbraucht werden besagt, dass eine zweite Substanz zu 20 % enthalten ist, welche keine Lauge verbraucht.

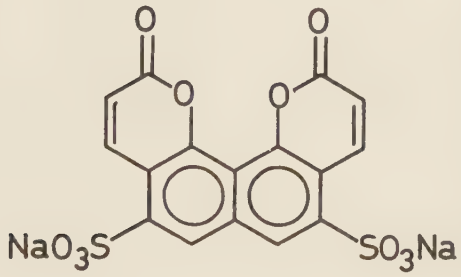
In Kurve 2 sind deutlich zwei Potentialsprünge zu beobachten und zwar im Verhältnis des Laugenverbrauchs von etwa 2:1. Dies zeigt, dass neben einer Hydroxylgruppe zwei Sulfonsäuregruppen neutralisiert werden. Die genaue Berechnung zeigt, dass bezogen auf ein M.G. von 372 für die zwei Sulfonsäuregruppen 7 % zu viel, für die Hydroxylgruppe 8 % zu wenig an Lauge verbraucht wird. Von der zweiten Substanz werden somit Sulfonsäuregruppen mit erfasst.

Bei der Titration der freien Säuren zeigt es sich, dass die anfangs rotviolette Lösung beim ersten Potentialsprung die Farbe nach gelb wechselt. Diese ändert sich bei der weiteren Titration nicht. Wird die austitrierte Lösung mit Säure versetzt, so tritt die rotviolette Farbe wieder auf. Wird die austitrierte Lösung jedoch mit einem grossen Überschuss an Lauge versetzt, so tritt Farbvertiefung nach dunkelgelb auf.

Nach dem dc Verhalten der isolierten gelben Substanz, der Interpretation der UV- und IR-Spektren und vor allem des NMR-Spektrums und schliesslich der potentiometrischen Titrationen handelt es sich um ein Gemisch der beiden folgenden Substanzen und zwar im Verhältnis von etwa 4:1.



14-Hydroxy-7,8-benzo-cumarin-5,12-disulfonsaures Natrium (X)



7,8,7',8'-Cumarino-cumarin-5,5'-disulfonsaures Natrium (XI)

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Reaktion der Chromotropsäure als eine Pechmann-Kondensation gedeutet werden muss, wobei wieder sowohl nur eine als auch beide Hydroxylgruppen reagieren. Die Reaktion beider Hydroxylgruppen scheint bei einer Reaktionstemperatur von 100° (die Temperatur der Rebelein-Reaktion) nicht bevorzugt zu sein.

2. Salzbildung der freien Sulfonsäuren mit Benzidin

Da die beiden Substanzen als Natriumsalze vorliegen und säulenchromatographisch nicht zu trennen waren, wurde versucht, sie über eine Salzbildung mit Benzidin zu trennen. Erdmann [44] hatte u.a. Benzidin zur Trennung von Sulfonsäuren benutzt.

---

44) H. Erdmann, Chem.Ber. 32, 3191 (1899)

Dazu wurden die Natriumsalze mittels eines stark sauren Kationenaustauschers in die freien Säuren überführt. Diese wurden in konz. wässriger Lösung mit der zweifachen äquivalenten Menge Benzidin einige Zeit zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde heiss filtriert und in der Kälte fiel ein gelbgrüner, kristalliner Niederschlag aus. Dieser wurde abgenutscht und zwei mal aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt eine gelbe bis gelbgrüne körnig kristalline Substanz, die in Wasser schwer löslich, in org. Lösungsmitteln unlöslich ist. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bei $> 330^{\circ}$.

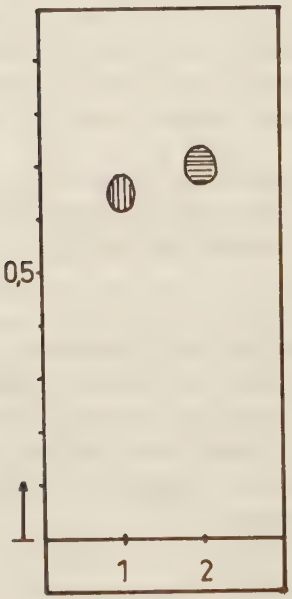


Abb. 33 : Schemat.DC von Benzidin und dem Benzidinsalz mit Fliessmittel C und Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens

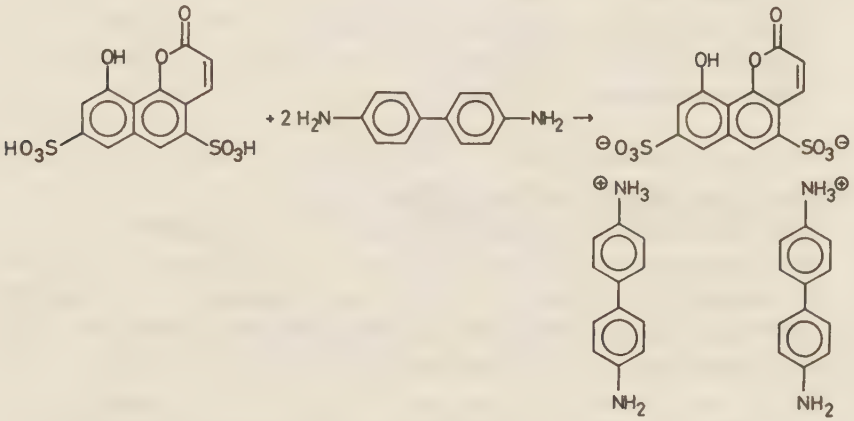
1 = Benzidin
2 = Benzidinsalz

Das Benzidinsalz bildet beim Rf-Wert 0,69 einen einheitlichen Fleck, der schwach gelb und im UV schmutzigblau gefärbt ist.

Das UV-Spektrum (H_2O) zeigt bei 280 nm ein Maximum, wo aber auch Benzidin ein Maximum hat, und ein Maximum bei 378 nm.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigt neben den Banden des Benzidins (3310, 1605, 1495 und 810 cm^{-1}) wieder eine breite Bande bei 1720 cm^{-1} und zwei intensive Banden bei 1190 und 1040 cm^{-1}.

Für Substanz X kann die Salzbildung folgendermassen formuliert werden.



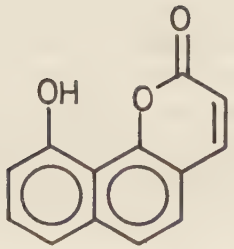
Um die Sulfonsäurekomponente zurückzuerhalten, wurde das Salz in etwas mehr als der berechneten Menge 0,1 n NaOH zerlegt, das Benzidin mit Äther ausgeschüttelt und die verbleibende alkalische Lösung über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben. Mit Wasser wurde eluiert, das rot gefärbte, saure Eluat eingedampft und die Substanz über P_2O_5 scharf getrocknet.
Das dunkelviolette Pulver wurde dc untersucht. Dabei zeigte sich, dass die gleichen zwei Flecke (s.DC S.55) wieder auftraten.
Eine Trennung der beiden Substanzen war somit auch über eine Salzbildung nicht möglich. Die UV- und IR-Spektren der zurückgewonnenen Sulfonsäuren sind identisch mit jenen der eingesetzten Substanz.

Zusammenfassung

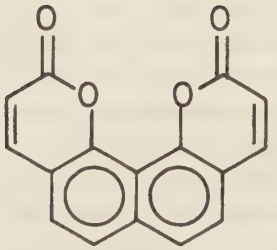
Es wurde die Farbreaktion der Chromotropsäure mit Äpfelsäure in konz. Schwefelsäure untersucht.
Dabei wurde gefunden, dass die Reaktion im Prinzip eine Pechmann-Kondensation ist. Als Phenol fungiert die Chromotropsäure, als ß-Ketosäure die Formylessigsäure. Letztere bildet sich bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Äpfelsäure als instabiles Zwischenprodukt. Durch Kondensation entstehen Cumarinderivate.

Als Modellsubstanz für die Aufklärung der Umsetzungsprodukte diente 1,8-Dihydroxynaphthalin.
Die Eigenschaften dieser Substanz wurden untersucht. Als ein Oxidationsprodukt mit Kaliumdichromat/konz. Schwefelsäure wurde 5-Hydroxynaphthochinon-(1,4)(Juglon) gefunden. Die Struktur des Juglons wurde mit physikalischen Methoden und dem Vergleich mit einer authentischen Probe erbracht.

Die Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Äpfelsäure in konz. Schwefelsäure liefert in geringer Ausbeute hauptsächlich zwei Reaktionsprodukte, das Benzocumarinderivat 14-Hydroxy-7,8-benzocumarin und das Dicumarinderivat 7,8,7',8'-Cumarino-cumarin.
Bei 100° werden beide Substanzen nebeneinander gebildet, bei 150° nur das Dicumarinderivat. Die Trennung der beiden Substanzen erfolgte säulenchromatographisch.



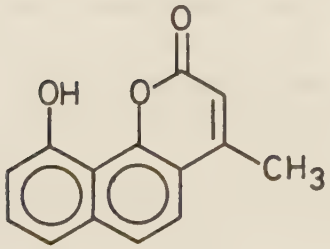
14-Hydroxy-7,8-benzocumarin



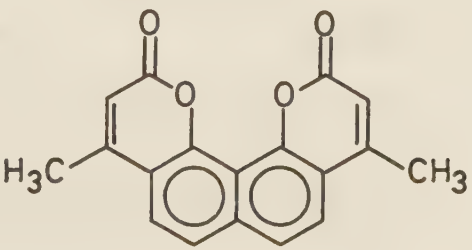
7,8,7',8'-Cumarino-cumarin

Die Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Maleinsäure in konz. Schwefelsäure liefert die gleichen Umsetzungsprodukte wie mit Äpfelsäure, also das 14-Hydroxy-7,8-benzocumarin und das 7,8,7',8'-Cumarino-cumarin.

Die Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin mit Acetessigester in konz. Schwefelsäure bei 0^{o} liefert die entsprechenden Produkte nebeneinander, mit dem Unterschied, dass diese in 4-bzw. in 4- und 4'-Stellung zusätzliche Methylgruppen tragen. Die Entstehung des Dicumarinderivates ist bevorzugt. Die Trennung der Substanzen erfolgte säulenchromatographisch. Die Strukturaufklärung der Substanzen erfolgte durch UV-, IR-, NMR- und Massen-Spektrometrie.

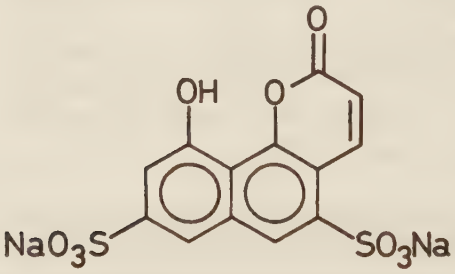


4-Methyl-14-hydroxy-7,8-benzocumarin

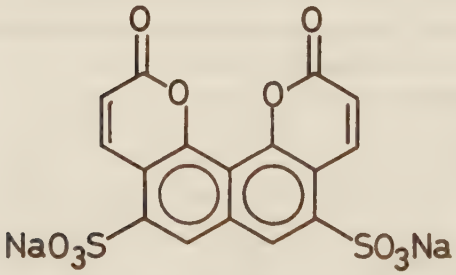


4,4'-Dimethyl-7,8,7',8'-cumarino-cumarin

Die Umsetzung von Chromotropsäure mit Äpfelsäure in konz. Schwefelsäure bei 100° liefert nebeneinander hauptsächlich zwei Substanzen, die als Natriumsalze vorliegen und sowohl säulenchromatographisch als auch über eine Salzbildung der freien Sulfonsäuren mit Benzidin nicht zu trennen waren. Auch hierbei reagieren sowohl eine,als auch beide Hydroxylgruppen und es entstehen ein Benzocumarin- und ein Dicumarin-Derivat im Verhältnis von etwa 4+1.



14-Hydroxy-7,8-benzocumarin-5,12-disulfonsaures Natrium



7,8,7',8'-Cumarinocumarin-5,5'-disulfonsaures Natrium

Die Strukturaufklärung gelang durch UV-, IR- und NMR-Spektroskopie und die potentiometrische Titration.

Die Chromotropsäure gibt mit Maleinsäure in konz. Schwefelsäure die gleiche Farbreaktion wie mit Äpfelsäure.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte :
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunktsmikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

UV-Spektroskopie :
Die UV-Spektren wurden in einem Zeiss PQM II Spektralphotometer in 10 mm Quarzküvetten in wasserfreiem Methanol, Chloroform und in Wasser gemessen.

IR-Spektroskopie :
Die Aufnahme der Spektren erfolgte in einem Beckman IR 8 in Chloroform-und Tetrachlorkohlenstofflösung und in KBr Presslingen.

NMR-Spektroskopie :
Die Kernresonanzspektren wurden in einem Varian A-60-Gerät in Deuterochloroform, deuteriertem Dimethylsulfoxid und schwerem Wasser aufgenommen. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Massenspektrometrie :
Die Massenspektren wurden in einem AEI-Gerät Typ MS 9 bei 70 eV aufgenommen.

Potentiometrische Titrationen :
Die Titrationen wurden mit einem Potentiographen E 336 A der Metrohm A.G. Herisau durchgeführt. Es wurden eine kombinierte Glaselektrode EA 121 UX und eine automatische Kolbenbürette von 10 ml Inhalt benutzt. Der Messbereich betrug pH 1-14.

Elementaranalysen :
Sie wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz,

Kronach, und im Pharmaz. Institut der Universität Tübingen durchgeführt. Hier wurde mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur"Mikro R" der Fa. Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman gearbeitet.

Dünnschichtchromatographie :

Es wurde mit der DESAGA-Grundausrüstung und Platten von 20 x 20 cm gearbeitet.

Adsorbens : Kieselgel HF 254 "Merck" aktiviert 1/2 Std. bei 110°.
Polyamid 11 HF 254 "Merck", Fertigplatten

Fliessmittel : (Angabe der Zusammensetzung in Volumteilen)
A : Methanol/Aceton/Ameisensäure (3:1:1)
B : Chloroform/Aceton/Methanol (8:1:1)
C : Aceton/Methanol (100:50)

Die Detektion erfolgte durch Betrachten im UV-Licht und durch Besprühen mit einer 0,5 %igen methanol. Lösung von Echtblausalz BB, frisch bereitet, und der Nachbehandlung durch Besprühen mit 0,1 n NaOH.

Darstellung von 1,8-DHN

20,0g Techn.1,8-DHN-4-sulfonsäure,+)
20,0 ml konz. Schwefelsäure,
400,0 ml Wasser

wurden ohne zu erhitzen miteinander gemischt und 1 Std. bei 150° im Autoklaven unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsprodukt bestand aus langen, weissen Nadeln und körnigem grauschwarzem Niederschlag. Es wurde abgenutscht und in heissem Wasser gelöst und filtriert. 1,8-DHN kristallisierte in

---

+) Wir danken der Fa. Bayer, Leverkusen, für die Überlassung von Substanz.

dünnen, weissen Nadeln aus. Es wurde zwei mal aus heissem Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet.
Die Ausbeute betrug 2,9 g (35 % der Theorie).
Schmp. 132-136°, nach der Sublimation bei 100° 138-140°.

$C_{10}H_8O_2$ (160,2)	Ber.:	C 75,00	H 5,00
	Gef.:	C 75,33	H 4,88

Potentiometrische Titration von 1,8-DHN

Der Endpunkt der Titration wurde aus der Kurve graphisch nach Hahn [45] bestimmt.
Als pK-Wert des Phenols wird derjenige pH-Wert angegeben, bei dem die Hälfte des Phenols neutralisiert ist (s.Abb.2). Dort hat die Kurve den ersten Wendepunkt. Die Substanz wurde in 100,0 ml CO_2-freiem Wasser gelöst, bei 20° wurde mit 0,1 n KOH titriert.

1. Best.	Einwaage : 47,0 mg
	Verbrauch an 0,1 n KOH : 2,905 ml
	= 46,5 mg = 99 % der Theorie
2. Best.	Einwaage : 65,0 mg
	Verbrauch : 4,095 ml
	= 65,6 mg = 101 % der Theorie

Es wurde ein pK-Wert von 6,48 ermittelt.

Oxidation von 1,8-DHN mit Chromsäuregemisch

2,6 g 1,8-DHN wurden unter Eiskühlung mit wenig Wasser angerieben. Dazu wurde die vorgekühlte Lösung von 20,5 g (8 Teile) Kaliumdichromat in 26,0 ml konz. Schwefelsäure und 260,0 ml Wasser langsam während 1 Std. unter Rühren und Eiskühlung zugetropft. Anschliessend wurde noch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Vom Niederschlag wurde abgenutscht. Die Lösung wurde mit je 100,0 ml Äther drei mal ausgeschüt-

---

45) F.L. Hahn und G. Weiler, Z.analyt.Chem. 69, 417 (1926)

telt, der Niederschlag mit Äther ausgekocht. Der Äther wurde abgezogen, das rohe Produkt (0,04 g) wurde im Vakuum bei 100° sublimiert. Die Ausbeute betrug 0,025 g (0,9 % der Theorie). Man erhielt schöne, orangerote, federartige Nadeln. Schmp. unter Dunkelfärbung ab 125° bei ca. 150°.

$C_{10}H_6O_3$ (174,1)	Ber.:	C 68,90	H 3,47
	Gef.:	C 67,79	H 3,66

Oxidation von 1,8-DHN in saurem Milieu

0,2 g 1,8-DHN wurden in 5,0 ml 5 %iger Schwefelsäure angerieben. Die äquivalente Menge Oxidationsmittel wurde in 5,0 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren langsam der Mischung zugetropft. Es wurde 1/2 bis 1 Std. weitergerührt. Die Farbe wechselte dabei von oliv oder braunrot in graubraun. Vom graubraunen bis schwarzen Niederschlag wurde abgenutscht. Die Lösungen wurden drei mal mit je 10,0 ml Äther ausgeschüttelt, der Niederschlag mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde getrocknet und abgezogen. In Aceton gelöst wurde chromatographiert.

Oxidation von 1,8-DHN in alkalischem Milieu

0,2 g Substanz wurden in 5,0 ml n KOH gelöst. Nach Zusatz der äquivalenten Menge Oxidationsmittel, gelöst in 5,0 ml Wasser und unter Eiskühlung langsam zugetropft, wurde nach 1/2 bis 1 Std. mit Schwefelsäure angesäuert und analog aufgearbeitet. Bei der Luftoxidation in alkalischem Milieu wurden 0,2 g Substanz in 5,0 ml n KOH gelöst und 3 Std. bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren oxidiert.

Oxidation von 1,8-DHN mit Bleidioxid in Benzol

0,2 g Substanz wurden mit der 10 fachen Menge an Bleidioxid in 100,0 ml Benzol 10 Std. am Rückfluss erhitzt.

Umsetzung von 1,8-DHN mit Äpfelsäure und konz.Schwefelsäure

10,0 g 1,8-DHN wurden zusammen mit 8,32 g D,L-Äpfelsäure in 75,0 g konz. Schwefelsäure in einem 250,0 ml Dreihalskolben unter Rühren und Kühlen gelöst. Die Lösung war gelborange bis rot gefärbt. Unter ständigem Rühren wurde im Wasserbad langsam auf 100° erhitzt. Bei 80-90° fing die Mischung unter Dunkelwerden heftig an zu schäumen. Bei 100° wurde unter kräftigem Rühren 20-30 Min. weiter erhitzt. Man liess dann die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen, wobei der Inhalt des Kolbens zähflüssig wurde. Anschliessend wurde die Mischung unter Rühren mit einem Glasstab in 350,0 ml eiskaltes Wasser gegossen, wobei sich ein braungelber bis schwarzer Niederschlag bildete. Über Nacht wurde absitzen gelassen. Sodann wurde vom teilweise klebrigen Niederschlag abgenutscht. Das Filtrat wurde in Portionen von je 100,0 ml drei mal mit je 50,0 ml Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Der Niederschlag wurde mit 200,0 ml der Lösung ausgekocht. Die vereinigten, gelbrot gefärbten Auszüge wurden mit wenig Wasser zur Entfernung von Säure geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Es blieben 240,0 mg eines gelbbraunen Pulvers zurück, welches die Substanzen III, IV und e enthielt, was dc mit Fliessmittel B gezeigt wurde.

Isolierung von Substanz III

Die Abtrennung von den anderen Stoffen erfolgte säulenchromatographisch. 120,0 g Kieselgel 0,2 bis 0,5 mm wurden mit Chloroform p.a. angeschlämmt und in eine Säule von 80 cm Höhe und 2 cm Durchmesser gebracht. Das aufzutrennende Gemisch wurde in Chloroform gelöst und portionsweise auf die Kieselgelsäule gebracht. Zunächst wurde mit Chloroform eluiert. Das Eluat wurde in Fraktionen zu je 20,0 ml aufgefangen. Es bildete sich eine grüngelbe Zone. Die gelb gefärbten Fraktionen wurden dc untersucht, wobei die Fraktionen 1-15 die gesuchte Substanz III enthielten. Nach dem Eindampfen im Vakuum erhielt man 89,0 mg eines gelben amorphen Pulvers. Aus 100,0 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde

umkristallisiert und man erhielt 29,0 mg zitronengelber Kristalle, die nach dem Trocknen über P_2O_5 einen Schmp. von 160-162° aufwiesen. Bezogen auf 1,8-DHN als Ausgangssubstanz beträgt die Ausbeute 0,22 % der Theorie.

$C_{13}H_8O_3$ (212,2)	Ber.: C 73,60	H 3,78
	Gef.: C 73,15	H 3,86

Isolierung von Substanz IV

Ab Fraktion 15 wurde mit einer Mischung aus Chloroform/Methanol (95:5) weitereluiert. Ab Fraktion 28 mit einer solchen (90:10) . Die gelb gefärbten Eluate wurden dc untersucht, wobei die Fraktionen 37-45 die gesuchte Substanz IV rein enthielten. Das Eluat wurde im Vakuum eingedampft und es blieben 93,0 mg eines gelben bis braungelben Pulvers zurück. Aus 50,0 ml Chloroform wurde umkristallisiert und man erhielt 58,0 mg an blassgelben bis grüngelben Kristallnadeln. Nach dem Trocknen über P_2O_5 zeigten sie einen schleppenden Schmp. von 272-276°, unter Dunkelfärbung ab 250°. Bezogen auf 1,8-DHN beträgt die Ausbeute 0,35 % der Theorie.

$C_{16}H_8O_4$ (264,2)	Ber.: C 72,80	H 3,03
	Gef.: C 71,80	H 3,21

Versuch der Isolierung von Substanz e

Bei der weiteren Eluation der Säule bildete sich auf der Säule eine im Tageslicht grünlich, im UV stark gelbgrün fluoreszierende Zone. Die Fraktionen 53-60 enthielten die Substanz e in nicht reiner Form, d.h. die Substanz e lässt sich nicht völlig von den Substanzen der Schwanzbildung trennen. Auch das Eluat zeigte grüne Fluoreszenz, die beim Alkalisieren verschwindet und in eine gelborange Färbung übergeht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 3,0 mg einer braungelben, hygroskopischen Substanz, die einer Umkristallisation nicht zugänglich war. Es wurde eine Mikrosublimation bei ca. 200° versucht und man erhielt Spuren von intensiv gelben, kleinen Nadeln mit einem Schmelzintervall

von 240-250°. In Methanol gelöst zeigten sie wieder die grüne Fluoreszenz. Eine nähere Charakterisierung der Substanz gelang nicht.

Umsetzung von 1,8-DHN mit Maleinsäure und konz. Schwefelsäure

0,5 g 1,8-DHN und 0,7 g Maleinsäure (zwei Äquivalente) wurden in 10,0 g konz. Schwefelsäure in einem Kölbchen unter Rühren auf dem Paraffinbad 30 Min. lang jeweils auf verschiedene Temperaturen erhitzt (100°, 120° bzw. 180°) . Die erkalteten, dunkelgefärbten Reaktionsmischungen wurden jeweils in 100,0 ml eiskaltes Wasser gegossen und dieses anschliessend mit zwei mal 50,0 ml Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die gelb bis gelbrot gefärbten Lösungen (in Reaktionsmischung 3 liess sich nichts ausschütteln) wurden konzentriert und dc untersucht.

Umsetzung von 1,8-DHN mit Acetessigester und konz.Schwefelsäure

10,0 g 1,8-DHN wurden in 16,0 g Acetessigester (zwei Äquivalente) gelöst. Diese Lösung wurde mittels eines Tropftrichters so langsam unter Rühren zu 100,0 g konz. Schwefelsäure, die sich vorgekühlt in einem Eisbad befand, in einem 250,0 ml Dreihalskolben gegeben, dass die Temperatur nie wesentlich über 0° anstieg. Die Mischung wurde dann 3 Std. unter gelegentlichem Rühren stehen gelassen, zuletzt, ohne weiter zu kühlen. Die rotgelbe Mischung wurde unter Rühren in 500,0 ml eiskaltes Wasser gegossen. Dabei fiel ein gelbbrauner, teilweise zähvisköser Niederschlag aus. Dieser wurde abgenutscht und mit 300,0 ml Chloroform ausgekocht. Ebenso wurde das Wasser drei mal mit je 50,0 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit wenig Wasser nachgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Es verblieben 1,02 g eines braungelben, amorphen Pulvers. Das DC zeigte zwei Flecke.

Isolierung von Substanz V

Die Trennung von Substanz VI erfolgte säulenchromatographisch. 120,0 g Kieselgel 0,2-0,5 mm wurden mit Chloroform p.a. angeschlämmt und in eine Säule von 80 cm Höhe und 2 cm Durchmesser gebracht. Das aufzutrennende Gemisch wurde in Chloroform gelöst und auf die Säule gebracht. Mit Chloroform wurde zunächst eluiert, das Eluat in Fraktionen zu je 20,0 ml aufgefangen. Die gelben Fraktionen 14-38 enthielten Substanz V, was dc gezeigt werden konnte. Die Fraktionen wurden im Vakuum abgezogen, und man erhielt 120,0 mg eines gelben Pulvers, welches aus 50,0 ml Äthanol 99 % umkristallisiert wurde. Man erhielt 97,0 mg schöne, zitronengelbe Nadeln. Nach dem Trocknen über P_2O_5 zeigten sie einen Schmp. von 224-225°. Die Ausbeute (bezogen auf 1,8-DHN) betrug 0,7 % der Theorie.

$C_{14}H_{10}O_3$ (226,2)	Ber.: C 74,30	H 4,42
	Gef.: C 74,21	H 4,37

Isolierung von Substanz VI

Zur Abtrennung von Substanz VI wurde die Säule ab Fraktion 33 mit Chloroform/Methanol (95:5), ab Fraktion 40 mit Chloroform/Methanol (90:10) weitereluiert. Die gelben Fraktionen 47-62 enthielten Substanz VI. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und man erhielt 304,0 mg eines gelbbraunen Pulvers, welches aus 100,0 ml Chloroform umkristallisiert wurde. Man erhielt dabei 206,0 mg schuppen- bis blättchenförmige, gelbbraune Kristalle, die über P_2O_5 getrocknet, ab 280° sublimierten und bei 325-330° schmolzen. Die Ausbeute (bezogen auf 1,8-DHN) betrug 1,13 % der Theorie.

$C_{18}H_{12}O_4$ (292,3)	Ber.: C 73,95	H 4,13
	Gef.: C 72,50	H 4,46

Reinigung von Substanz VII

Aus dem Handel bezogenes Cumarin wurde aus Äthanol 99 % umkristallisiert. Man erhielt grosse, wohlriechende, weisse, sich fettig anfühlende Nadeln. Über P_2O_5 wurde getrocknet. Der Schmp. lag bei 68-69°.

$C_9H_6O_2$ (146,1) Ber.: C 74,00 H 4,10
Gef.: C 74,58 H 4,22

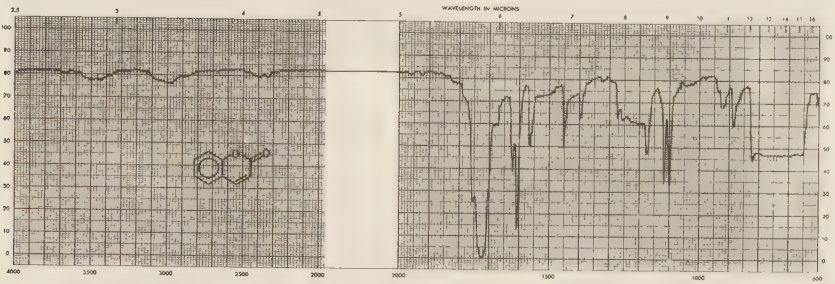


Abb. 34 : IR-Spekrum (Chloroform) von Substanz VII

Darstellung von Substanz VIII

10,0 g α-Naphthol (nicht gereinigt) und 9,25 g D,L-Äpfelsäure wurden unter Rühren in einem Dreihalskolben in 30,0 g konz. Schwefelsäure gelöst. Auf dem Paraffinbad wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Bei etwa 90° erfolgte die Reaktion unter starkem Schäumen. Es wurde weiter auf 120° erhitzt und die Mischung bei dieser Temperatur 30 Min. unter ständigem Rühren gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die rotbraune, zähe Flüssigkeit auf Eis gegossen. Es fiel ein rotbrauner, klebriger, kristalliner Niederschlag aus. Dieser wurde abgenutscht und sechs mal unter Zusatz von Kohle aus jeweils 50,0 ml Aceton umkristallisiert. Anschliessend wurde ein mal aus 50,0 ml Äthanol 99 % umkristallisiert. Man erhielt blassgelbe, kaum gefärbte Kristalle. Nach dem Trocknen über P_2O_5 zeigten sie einen Schmp. von 138-141°. Die Ausbeute betrug mit 138,0 mg 1,13 % der Theorie.

$C_{13}H_8O_2$ (196,2)	Ber.: C 79,50	H 4,00
	Gef.: C 78,79	H 3,92

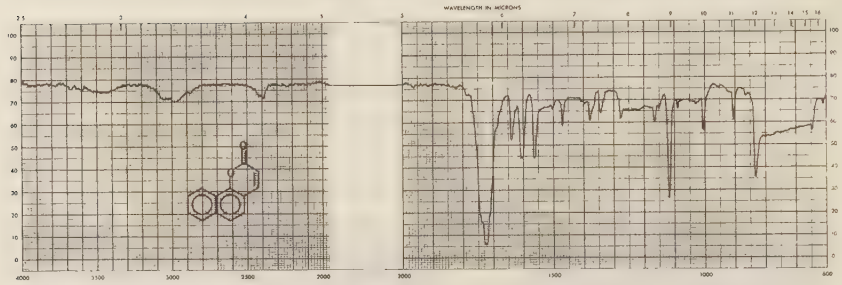


Abb. 35 : IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz VIII

Darstellung von Substanz IX

In einem Dreihalskolben wurde die Mischung von 10,0 g α-Naphthol und 9,05 g Acetessigester langsam unter Rühren zu 60,0 g konz. Schwefelsäure, die auf 0° abgekühlt war, zugegeben. Es wurde gekühlt und die Temperatur stieg dabei nicht über 0° an. 3 Std. wurde unter gelegentlichem Rühren stehen gelassen. Anschliessend wurde die Mischung in 250,0 ml eiskaltes Wasser gegossen, vom braunroten Niederschlag wurde abgenutscht und dieser drei mal unter Zusatz von Kohle aus jeweils 50,0 ml Äthanol 99 % umkristallisiert. Man erhielt weisse, verfilzte Nadeln, die nach dem Trocknen über P_2O_5 einen Schmp. von 168-169° zeigten. Die Ausbeute betrug 980,0 mg (6,7 % der Theorie).

$C_{14}H_{10}O_2$ (210,0)	Ber.: C 80,00	H 4,76
	Gef.: C 80,48	H 4,84

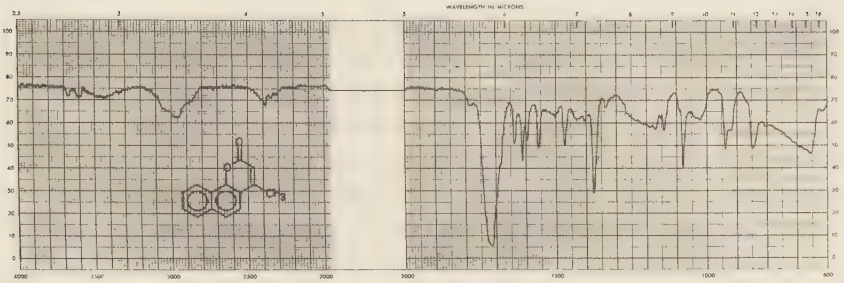


Abb. 36 : IR-Spektrum (Chloroform) von Substanz IX

Standardreaktion nach Rebelein [1)]

Nach Vorschrift wurden 1 ml einer 5 %igen wässrigen Lösung von Na-chromotropat und 1 ml einer Lösung von 35 mg D,L-Äpfelsäure in 10 ml Wasser (3,5 g/Liter) mit 10 ml konz. Schwefelsäure (96 %) in einem weiten Reagenzglas gut vermischt und 20 Min. in ein bereits zum Sieden gebrachtes Wasserbad gestellt. 90 Min. wurde bei 20° abgekühlt und die Mischung auf das 8-fache mit konz. Schwefelsäure verdünnt.

Davon wurde das Elektronenspektrum aufgenommen.

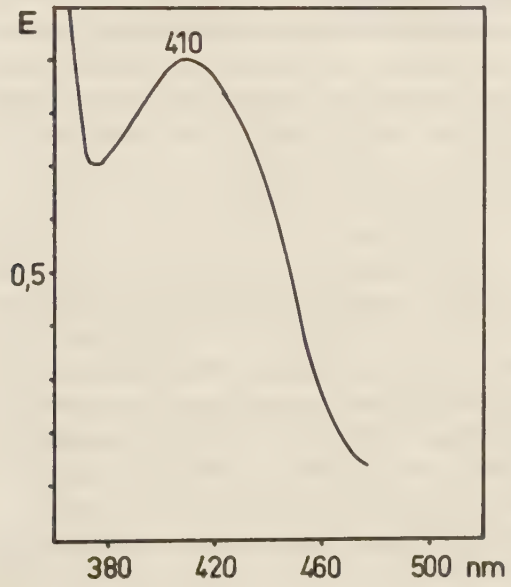


Abb.37 : Elektronenspektrum der Standardreaktion nach Rebelein

Umsetzung von Chromotropsäure-Na-Salz mit Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure

10,0 g Chromotropsäure-Na-Salz wurden mit 6,7 g DL-Äpfelsäure und 100,0 g konz. Schwefelsäure in einem 250,0 ml Dreihalskolben unter kräftigem Rühren vermischt. Die Mischung wurde 20 Min.unter ständigem kräftigem Rühren auf einem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Mischung wurde unter starkem Schäumen schnell dunkel. Nach beendeter Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Sodann wurde die Mischung unter Rühren mit einem Glasstab langsam in 1 Liter eiskaltes Aceton gegossen. Es fiel ein schmutziggelber bis grauvioletter, flockiger Niederschlag aus. Nach dem Absitzen wurde dieser abgenutscht und einige Stunden über P_2O_5 bei 80° getrocknet. Man erhielt 2,8 g eines grauvioletten Pulvers. Dieses wurde in 20,0 ml Wasser gelöst und wieder aus 1 Liter Aceton umgefällt. Das Umfällen aus Aceton wurde noch ein weiteres mal wiederholt. Nach dem Trocknen über P_2O_5 bei 80° erhielt man 0,78 g eines graugelben bis violetten Pulvers.

Isolierung der Substanzen X und XI

Die Reinigung des Pulvers erfolgte säulenchromatographisch. 120,0 g Kieselgel 0,2 - 0,5 mm wurden mit einer Mischung von Aceton/Wasser (95:5) angeschlämmt und in eine Säule von 80 cm Länge und 2 cm Durchmesser gebracht. Mit dem Fliessmittel wurde einige Zeit gewaschen. Das Pulver wurde in 8,0 ml Wasser gelöst und auf die Säule gebracht. Nach dem Einsickern dieser Lösung in das Kieselgel wurde mit der Mischung Aceton/Wasser (95:5) eluiert. Es bildete sich eine breite, gelbe Zone. Das Eluat wurde in Fraktionen zu je 10,0 ml aufgefangen. Die gelb gefärbten Fraktionen 1-6 wurden dc untersucht, wobei gezeigt werden konnte, dass zwei Stoffe zusammen eluiert werden. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 260,0 mg eines gelbgrünen, kristallinen Pulvers. Der Schmp. konnte nicht bestimmt werden (>330°). Das Pulver ist mit schöner, gelber Farbe gut wasserlöslich. Die nichtleuchtende Flamme des Bunsenbrenners wird anhaltend gelb gefärbt. Die Ausbeute, bezogen

auf Substanz X, beträgt 2,5 % der Theorie. Nach dem Trocknen über P_2O_5 bei 100° ergab die Elementaranalyse, bezogen auf ein gemeinsames Molekulargewicht der beiden Substanzen X und XI von 426,7 (entspr. 80 % von X u. 20 % von XI), folgende Werte.

Ber.:	C 38,20	H 1,42	S 15,05
Gef.:	C 33,32	H 2,54	S 14,41

Darstellung der freien Sulfonsäuren aus den Na-Salzen

5,0 g des stark sauren Kationenaustauschergranulates "Merck" wurden in Wasser zur Quellung angeschlämmt und mehrere male dekantiert. Sodann wurde das Granulat in eine 30 cm lange Säule von 1 cm Durchmesser gefüllt und mit viel Wasser neutral gewaschen. 200,0 mg der gelben Na-Salze wurden in 10,0 ml Wasser gelöst und auf den Austauscher gebracht. Mit Wasser wurde eluiert (1 ml/Min.). Die rot gefärbten, stark sauren Fraktionen wurden aufgefangen, das Wasser im Rotationsverdampfer abgezogen, und die klebrige, hygroskopische, dunkelviolette Masse scharf bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet. Die Substanz erleidet beim Abwiegen an der Luft rasch Gewichtszunahme, und wird dabei wieder klebrig. Die Ausbeute betrug 56,0 mg. Die Elementaranalyse, bezogen auf ein gemeinsames Molekulargewicht der beiden Substanzen von 382,7, ergab die Werte:

Ber.:	C 42,40	H 2,10	S 16,78
Gef.:	C 39,52	H 3,11	S 16,95

Potentiometrische Titration der Na-Salze und der freien Sulfonsäuren

Die Substanzen wurden jeweils in 50,0 ml ausgekochtem, und wieder erkaltetem Wasser gelöst und mit 0,1 n KOH bei 20° titriert.

1. Titration der Na-Salze

Einwaage : 94,0 mg
Verbrauch an 0,1 n KOH : 1,81 ml
Bezogen auf ein M.G. von 416,3 = Subst. X
= 75,3 mg = 80 % der Theorie

2. Titration der freien Säuren

Einwaage : 34,0 mg
Verbrauch an 0,1 n KOH :
a. für die Sulfonsäuregruppen : 1,95 ml
b. für die Hydroxylgruppe : 0,84 ml
insgesamt : 2,79 ml
Bezogen auf ein M.G. von 372,3 = Subst. X
für a. = 36,4 mg = 107 % der Theorie
für b. = 31,25 mg = 92 % " "

Für die phenolische Hydroxylgruppe wurde ein pK-Wert von 8,15 gefunden.

Darstellung des Benzidinsalzes der freien Säuren

0,75 g der freien Säuren wurden zusammen mit 0,7 g Benzidin in 50,0 ml Wasser in einem Kölbchen von 150,0 ml Inhalt 30 Min. lang zum Sieden erhitzt. Die nicht klare Lösung wurde heiss filtriert. Im Filtrat fiel sogleich und beim Kühlen vermehrt ein gelbgrüner, kristalliner Niederschlag aus. Dieser wurde abgenutscht und kurz bei 100° über P_2O_5 getrocknet. Man erhielt 0,82 g eines gelbgrünen, kristallinen Pulvers. Aus jeweils 100,0 ml Wasser wurde zwei mal umkristallisiert. Man erhielt 492,0 mg eines gelbgrünen, körnig-kristallinen Pulvers mit nicht bestimmbarem Schmp. (>330°). Schwer löslich in kaltem, löslich in heissem Wasser, löslich in DMSO, unlöslich in anderen org. Lösungsmitteln. Die Ausbeute betrug (bezogen auf Substanz X) 33 % der Theorie. Nach dem Trocknen bei 100° über P_2O_5 ergab die Elementaranalyse, bezogen auf ein gemeinsames Molekulargewicht von 751,3 (80 % der Subst.X und 20 % der Subst. XI) die Werte :

Ber.: C 60,00	H 4,26	N 7,45	S 8,53
Gef.: C 58,51	H 4,75	N 8,21	S 7,34

Zerlegung des Benzidinsalzes mit Lauge

201,0 mg des Benzidinsalzes wurden mit 27,0 ml 0,1 n NaOH zur Lösung gebracht. Die Lösung wurde mit drei mal 20,0 ml Äther ausgeschüttelt, der Äther getrocknet und eingedampft. Man erhielt 70,5 mg Benzidin zurück.

Die alkalische Lösung wurde über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben, das rote, stark saure Eluat wurde eingedampft. Die resultierende dunkelviolette, klebrige Masse wurde scharf über P_2O_5 getrocknet und man erhielt 76,0 mg des dunkelvioletten Pulvers.

L e b e n s l a u f

Am 5. Januar 1941 wurde ich, Wolfgang Loehr, als Sohn des Reg.Landw.Rats Eugen Loehr und seiner Ehefrau Margot, geb. Ohrnberger, in Landshut/Bay. geboren.
Die Volksschule besuchte ich von 1947-1948 in Niederhofen bei Leutkirch, von 1948-1951 in Leutkirch/Allg. 1951 wechselte ich auf das Progymnasium am selben Ort über, 1957 auf das Gymnasium in Wangen/Allg., wo ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.
Vom April 1960 bis Dezember 1961 leistete ich vorzeitig meinen verlängerten Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab. Anschliessend studierte ich zwei Semester Biologie in Freiburg/Br.
Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Stadt-Apotheke in Wildbad bestand ich im März 1965 die Pharmazeutische Vorprüfung in Stuttgart.
Im Wintersemester 1965/66 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Universität Tübingen, das ich im Oktober 1968 mit der Pharmazeutischen Prüfung vor dem Prüfungsausschuss in Tübingen abschloss.
Im Januar 1969 begann ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen mit der Dissertation "Die Reaktion der Äpfelsäure mit Chromotropsäure und 1,8-Dihydroxynaphthalin", die ich im Juli 1970 abschloss. Ab April 1969 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig.

Meine akademischen Lehrer ausser Herrn Prof.Dr. H. Auterhoff waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten :
E. Graf, H. Möhrle, F. Moll (Pharmazie); G. Brauer, M.Hanack, A. Lüttringhaus, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau, H. Mohr (Botanik); K. Hummel, E. Reinhard (Pharmakognosie); H. Remmer, H. Uehleke (Pharmakologie); R.E. Bader (Hygiene); L. Genzel, H. Krüger, Th. Schmidt (Physik).